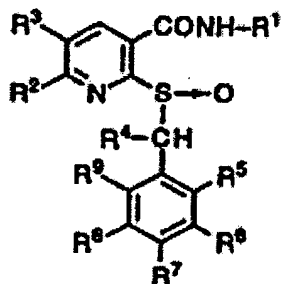


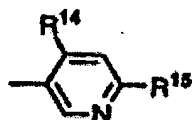
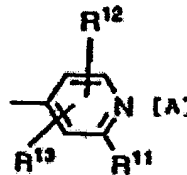
B4


☐ Include in patent order

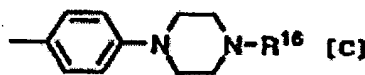
MicroPatent® Worldwide PatSearch: Record 1 of 1



(I)



(B)



(C)

[Family Lookup](#)

WO9732854

2-SULFINYLNICOTINAMIDE DERIVATIVES, INTERMEDIATE THEREOF, PROCESS FOR PRODUCING 2-SULFINYLNICOTINAMIDE DERIVATIVES, AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD. NISHIKAWA, Yoshinori TERAUCHI, Hideo TANITAME, Akihiko TADA, Keiko KOMIYA, Masanobu NAKAMURA, Keiji TOMINAGA, Yukio

Inventor(s): NISHIKAWA, Yoshinori ;TERAUCHI, Hideo ;TANITAME, Akihiko ;TADA, Keiko ;KOMIYA, Masanobu ;NAKAMURA, Keiji ;TOMINAGA, Yukio

Application No. JP9600512, Filed 19960304, A1 Published 19970912,

Abstract:

2-Sulfinylnicotinamide derivatives represented by general formula (I), having an excellent effect of suppressing gastric hydrochloric acid secretion, and are useful as a remedy for peptic ulcer, or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof. In said formula, R1 represents a group represented by the general formula [A], [B] or [C] and other substituents R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, R12, R13, R14, R15 and R16 are each as defined in the specification.

Int'l Class: C07D21382 C07D49504 A61K031455

Designated States: AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK EE ES FI GB GE HU IS JP KE KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TR TT UA UG US UZ VN KE LS MW SD SZ UG AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM AT BE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE BF BJ CF CG CI CM GA GN ML MR NE TG

Foreign Abstract: Cette invention se rapporte à des dérivés de 2-sulfinylnicotinamide représentés par la formule générale (I), qui ont une excellente action de suppression de la sécrétion de l'acide chlorhydrique gastrique et qui sont utiles comme remède contre l'ulcère peptique, ou à des sels

d'addition d'acide de ces dérivés, qui sont acceptables sur le plan pharmaceutique. Dans la formule (I), R1 représente un groupe représenté par la formule générale [A], [B] ou [C], et les autres substituants R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, R12, R13, R14, R15 et R16 sont chacun définis dans les pièces descriptives de l'invention.



PatentWeb
Home



Edit
Search



Return to
Patent List



Help

For further information, please contact:
[Technical Support](#) | [Billing](#) | [Sales](#) | [General Information](#)

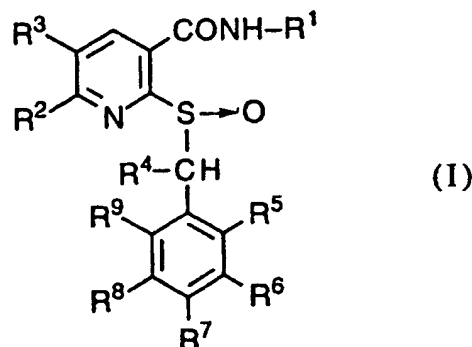


B4

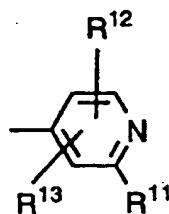
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 213/82, 495/04, A61K 31/455</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/32854</p> <p>(43) 国際公開日 1997年9月12日(12.09.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00512</p> <p>(22) 国際出願日 1996年3月4日(04.03.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 西川義則(NISHIKAWA, Yoshinori)(JP/JP) 〒654-01 兵庫県神戸市須磨区清水台1番地の8 1-1004号 Hyogo, (JP) 寺内英夫(TERAUCHI, Hideo)(JP/JP) 〒657 兵庫県神戸市灘区森後町2丁目2番22号 Hyogo, (JP) 谷為昌彦(TANITAME, Akihiko)(JP/JP) 〒565 大阪府吹田市青山台1丁目2番C-28 108号 Osaka, (JP) 夢田恵子(TADA, Keiko)(JP/JP) 〒658 兵庫県神戸市東灘区向洋町中1丁目4番122-202号 Hyogo, (JP) 小宮雅信(KOMIYA, Masanobu)(JP/JP) 〒617 京都府長岡京市馬場井科田3番地の14 Kyoto, (JP)</p>		<p>中村恵二(NAKAMURA, Keiji)(JP/JP) 〒639-02 奈良県香芝市真美ヶ丘7丁目11番5号 Nara, (JP) 富永幸雄(TOMINAGA, Yukio)(JP/JP) 〒560 大阪府豊中市蛍池南町2丁目3番5号 蛍泉荘5号 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: 2-SULFINYLNICOTINAMIDE DERIVATIVES, INTERMEDIATE THEREOF, PROCESS FOR PRODUCING 2-SULFINYLNICOTINAMIDE DERIVATIVES, AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 2-スルフィニルニコチンアミド誘導体、その中間体および2-スルフィニルニコチンアミド誘導体の製造方法並びに該化合物を有効成分とする医薬組成物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[A]</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>[B]</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[C]</p> </div> </div> <p>(57) Abstract 2-Sulfinylnicotinamide derivatives represented by general formula (I), having an excellent effect of suppressing gastric hydrochloric acid secretion, and are useful as a remedy for peptic ulcer, or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof. In formula, R¹ represents a group represented by the general formula [A], [B] or [C] and other substituents R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are each as defined in the specification.</p>		

(57) 要約

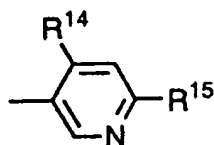
優れた胃酸分泌抑制作用を有し、消化性潰瘍治療薬として有用な下記式 (I)



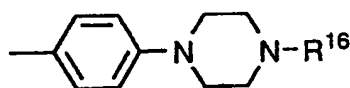
[式中、R¹は下記式 [A]、[B] または [C] で表される基を意味し、



[A]



[B]



[C]

他の置換基 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は明細書中に定義されたものを意味する。]

で表される 2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩、その製造方法、および式 (I) の化合物を含有する医薬組成物、並びに該化合物の中間体。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
		LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

5

2-スルフィニルニコチンアミド誘導体、その中間体および2-スルフィニルニコチンアミド誘導体の製造方法並びに該化合物を有効成分とする医薬組成物

技術分野

本発明は、 H^+ 、 $K^+-ATPase$ （プロトンポンプ）阻害作用に基づく胃酸分泌抑制作用を有する、新規2-スルフィニルニコチンアミド誘導体およびその新規中間体である2-メルカプトニコチンアミド誘導体、並びに2-スルフィニルニコチンアミド誘導体を有効成分とする消化性潰瘍治療薬に関する。

10

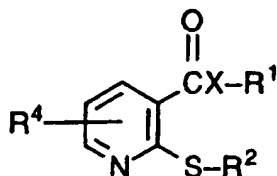
背景技術

Tetrahedron Letters, 33, 153-156 (1992)には、2-(ベンジル)スルフィニル-N-(フェニル)ニコチンアミドおよび2-(ベンジル)スルフィニル-N-(4-メトキシフェニル)ニコチンアミドをそれぞれ2-フェニル-および2-(4-メトキシフェニル)-[5, 4-b]-ピリドイソチアゾロンの合成中間体として使用することが開示されているが、それ自体の薬効に関しては全く記載されていない。

15

特開平5-32631号公報(=EP-A-480258)には、下記式で表される2-メルカプトニコチン酸誘導体が開示され、内部寄生虫防除剤として有用であると記載されている。

20



(式中、 R^1 は随時ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアシル、アルキル、アラルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルフィニ

25

ル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ハロゲノアルキルチオ、ハロゲノアルキルスルフィニル、ハロゲノアルキルスルホニルまたはカルボニルア
 リールで置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ -アルキル、アラルキル、アリールまた
 はヘテロアリール基を表し、

5 XはOまたは $-N(R^3)-$ を表し、

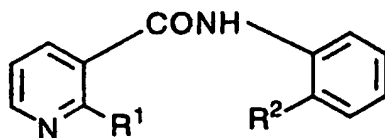
R^2 は $C_1 \sim C_5$ -アルキル、アラルキル、アルケニルまたはアルキニルを表し、

R^3 は水素原子またはアルキルを表すか、或いは R^1 および R^3 は隣接するN原子
 と一緒になって追加のヘテロ原子としてOまたはNを含むことができ、且つ随時
 $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換されていてもよい5または6員の複素環を表し、

10 R^4 は水素、ハロゲン、随時置換されていてもよいアルキル、ハロゲノアルキル、
 シアノ、ニトロ、アミノ、アミノアシル、フェニル、アルコキシ、アリールオキ
 シ、チオアルキルおよびアリールチオを表す。)

特開平5-221994号公報(=USP5330995)には、下記式で表
 されるニコチン酸アニリド誘導体が、真菌類であるボトリティス菌(Botrytis)に対し

15 て殺菌作用を示し、その防除に著効があると記載されている。



(式中、 R^1 はハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、メチルチオ、
 メチルスルフィニルまたはメチルスルホニル、

20 R^2 は場合によりハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコ
 キシなどを示す。)

社会生活の複雑化、高齢化社会の到来等により近年胃潰瘍、十二指腸潰瘍など
 の消化性潰瘍患者が増加してきている。過剰の胃液分泌が消化性潰瘍の主たる成
 因と考えられており、その治療にはヒスタミン H_2 受容体拮抗剤、抗コリン剤、

H⁺, K⁺-ATPase (以下、「プロトンポンプ」と記すこともある) 阻害剤などの胃酸分泌抑制剤が用いられている。現在市販されているプロトンポンプ阻害剤はオメプラゾール [例えば Merck Index, 第 11 版, 6800 (1989) 参照] とランソプラゾール [例えば Drugs Fut., 14, 625 (1989); 同文献 16, 665 (1991) 参照] の 2
5 剤である。これらはいずれも 2-スルフィニルベンズイミダゾール誘導体であって、胃壁細胞の酸性部位 (分泌小管) に取り込まれた後、酸で活性体に構造変化し、胃酸分泌の最終段階で関与する酵素であるプロトンポンプのシステイン残基と反応して該酵素を失活させるとされている。この作用機序がこれらの薬剤の強い胃酸分泌抑制効果と高い組織選択性、ひいては少ない副作用につながっている
10 と考えられる。

しかし、既存のプロトンポンプ阻害剤にも薬物代謝に影響を与える等のいくつかの欠点があり、必ずしも満足できるものではない。現在、数種のプロトンポンプ阻害剤が開発中であるが、これらのうち大部分のものは既存のプロトンポンプ阻害剤と同様にベンズイミダゾール或いはイミダゾール骨格を基本骨格としてい
15 る。従って、既存および開発中のプロトンポンプ阻害剤とは全く異なる基本骨格を有し、かつ既存のプロトンポンプ阻害剤と類似の作用機序、即ち胃壁細胞の酸性部位に取り込まれた後、酸で活性体に構造変化してプロトンポンプ阻害作用を発揮する化合物は、既存および開発中のプロトンポンプ阻害剤の欠点を補い得る可能性がある。

20 発明の開示

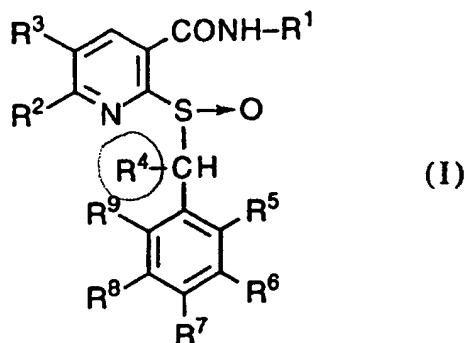
本発明者らは、鋭意研究を続けた結果、後記式 (I) で表される 2-スルフィニルニコチンアミド誘導体が酸性条件下に強いプロトンポンプ阻害作用を示し、かつ生体内においても優れた胃酸分泌抑制作用を示すことを見だし、本発明を完成した。

25 本発明は、優れた胃酸分泌抑制作用を有する新規な 2-スルフィニルニコチン

アミド誘導体を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を製造するのに使用することができる新規中間体を提供することを目的とする。これらの目的および他の目的および利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかである。

本発明によれば、下記式 (I) で表される 2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩およびそれを含有する医薬組成物が提供される。

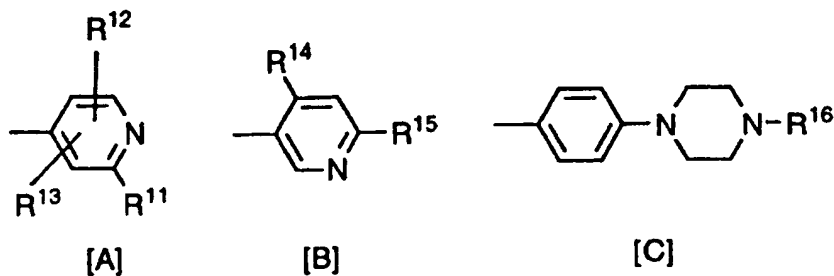
10



15

〔式中、R¹は下記式〔A〕、〔B〕または〔C〕で表される基を意味し、

20



25

ここにおいて、R¹¹は水素原子、C₁～C₃アルキル基、ヒドロキシ (C₁～C₃) アルキル基、C₂～C₅アルカノイルオキシ (C₁～C₃) アルキル基、メトキシ (C₁～C₃) アルコキシメチル基、アミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノメチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

5

R¹²は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

R¹³は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

R¹⁴およびR¹⁵は、一方が水素原子を意味し、他方がC₁～C₃アルコキシ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

5 R¹⁶はC₁～C₃アルキル基を意味し、

R²は水素原子、C₁～C₃アルキル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

R³は水素原子またはハロゲン原子を意味し、

R⁴は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

10 (i) R⁴が水素原子のとき、

R⁵はC₁～C₃アルコキシ基、ハロゲノ(C₁～C₃)アルコキシ基、ヒドロキシ(C₂～C₃)アルコキシ基、C₁～C₃アルコキシ(C₁～C₃)アルコキシ基または(C₁～C₂)アルコキシ(C₁～C₂)アルコキシ(C₂～C₃)アルコキシ基を意味し、

15 R⁶は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

R⁷はC₁～C₃アルコキシ基を意味し、

R⁸は水素原子を意味し、

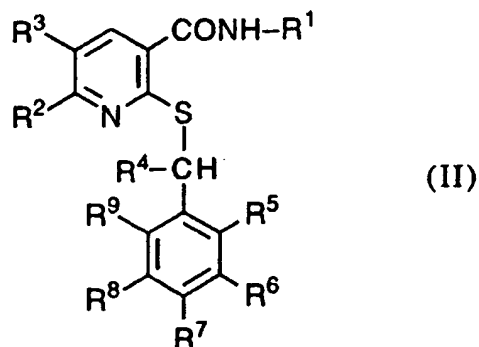
R⁹は水素原子、C₁～C₃アルキル基またはC₁～C₃アルコキシ基を意味し、

(ii) R⁴がC₁～C₃アルキル基のとき、

20 R⁵、R⁶、R⁸およびR⁹は水素原子を意味し、

R⁷はC₁～C₃アルコキシ基を意味する。]

本発明はまた、式(I)の化合物の中間体として有用な式(II)の化合物(以下、「本発明の中間体」ということもある)を提供するものである。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は前掲に同じものを意味する。)

式(I)においてR¹が式(C)で表される基である化合物は、酸付加塩を形成する。その酸付加塩としては、製薬学的に許容される酸付加塩、例えばシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。式(I)の化合物およびその酸付加塩は水和物および／または溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物および／または溶媒和物も本発明に包含される。

本発明の中間体である式(II)の化合物も、式(II)においてR¹が式(C)で表される基である化合物は酸付加塩を形成する。その酸付加塩としては、例えば上記で述べた製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。式

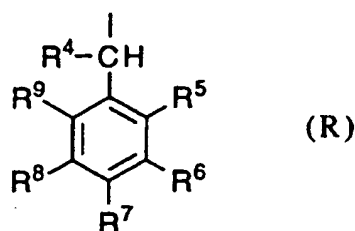
(II)の化合物並びにその酸付加塩は水和物および／または溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物および／または溶媒和物も本発明に包含される。

式(I)の化合物は、スルフィニル基を有するので少なくとも2種の立体異性体が存在し得る。式(I)の化合物は、場合により1個の不斉炭素原子を有することもあり、この場合には4種の立体異性体が存在し得る。これらの立体異性体、それらの混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。1個の不斉炭素原子を有する式(II)の化合物の場合にも、2種の立体異性体が存在し得

るので、これらの立体異性体、それらの混合物およびラセミ体は本発明の中間体に包含される。

式 (I) の化合物は、胃壁細胞の分泌小管に取り込まれて下記式 R で表される基が脱離し、

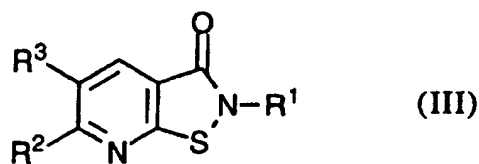
5



(式中、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₉は前掲に同じものを意味する。)

10 下記式 (III) で表される化合物に変換してプロトンポンプ阻害作用を発現すると考えられる。化合物の種類によっては式 (I) の化合物自体がプロトンポンプ阻害作用を示すこともあるが、この場合であっても、酸処理後に式 (III) の化合物の生成が確認されていることから、分泌小管に取り込まれた後、式 (III) の化合物に変換してプロトンポンプ阻害作用を発現すると考えられ

15 る。



(式中、R₁、R₂およびR₃は前掲に同じものを意味する。)

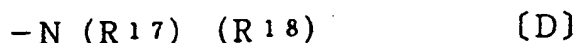
20 本明細書における用語について以下に説明する。

「C₁～C₃アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。「C₁～C₃アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味し、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

25 「ハロゲノ (C₁～C₃) アルコキシ基」とは、ハロゲン原子1～3個で置換さ

れている $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を意味し、具体例としては、クロロメトキシ、ブ
 ロモメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキ
 シ、2-クロロエトキシ、2-ブromoエトキシ、2-フルオロエトキシ、3-ク
 ロロプロポキシが挙げられる。「ヒドロキシ ($C_2 \sim C_3$) アルコキシ基」の具体
 5 例としては、2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシが挙げられ
 る。「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基」の具体例としては、メ
 トキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、3-メトキシ
 プロポキシ、3-エトキシプロポキシ、3-プロポキシプロポキシが挙げられ
 る。「($C_1 \sim C_2$) アルコキシ ($C_1 \sim C_2$) アルコキシ ($C_2 \sim C_3$) アルコキ
 10 シ基」の具体例としては、2-メトキシメトキシエトキシ、2-(2-メトキシ
 エトキシ)エトキシ、2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ、2-(メトキシ
 メトキシ)プロポキシ、3-(2-メトキシエトキシ)プロポキシが挙げられ
 る。

「モノもしくはジ置換アミノ基」およびモノもしくはジ置換アミノ部分とは、
 15 下記式 [D] で表される基または部分を意味する。



[式中、 R^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味し、 R^{18} は $C_1 \sim C_3$
 アルキル基またはヒドロキシ ($C_1 \sim C_3$) アルキル基を意味するか、或いは R^{17}
 と R^{18} は隣接する窒素原子と共に 5~7 員ヘテロ環を形成してもよく、該ヘテロ
 20 環はさらに基 $-NR^{16}$ (R^{16} は $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味する) で中断されて
 いるか、或いはヒドロキシ基で置換されていてもよい。]

上記式 [D] で表される基の具体例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、
 プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、
 ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、ジエチルア

ミノ、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-ヒドロシビペリジノ、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリノが挙げられる。

「モノもしくはジ置換アミノメチル基」とは、上記式〔D〕で表される基で置換されているメチル基を意味し、具体例としては、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノメチルが挙げられる。

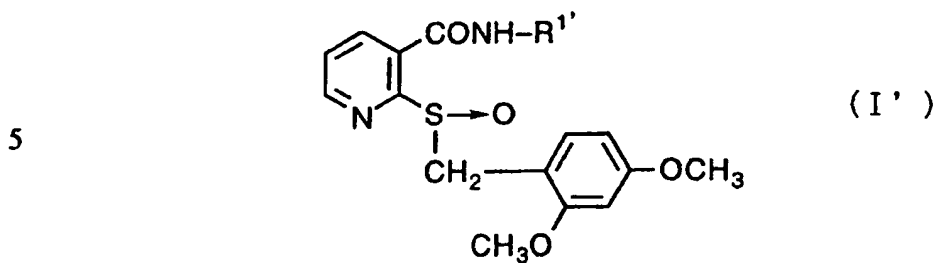
「ヒドロキシ($C_1 \sim C_3$)アルキル基」の具体例としては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピルが挙げられる。「 $C_2 \sim C_5$ アルカノイルオキシ($C_1 \sim C_3$)アルキル基」の具体例としては、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-アセトキシプロピルが挙げられる。

式〔I〕で表される本発明の化合物のうち、 R_1 が式〔A〕または〔B〕であって、 R_4 が水素原子である化合物が好適である。

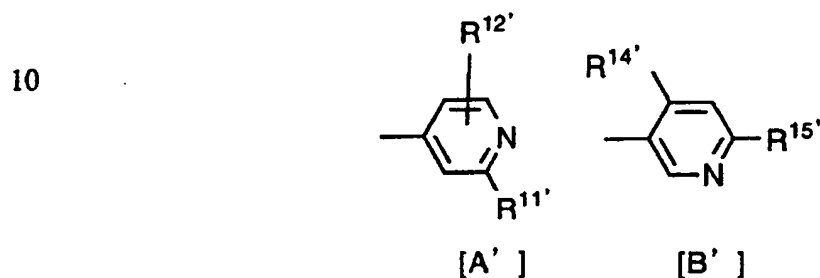
それらのうち更に好適な化合物としては、式〔A〕において、 R_{11} が $C_1 \sim C_3$ アルキル基、ヒドロキシメチル基、 $C_2 \sim C_5$ アルカノイルオキシメチル基またはジ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ基であり、 R_{12} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり、 R_{13} が水素原子であり、式〔B〕において R_{14} が $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり、 R_{15} が水素原子であるか、或いは R_{14} が水素原子であり、 R_{15} がジ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ基である化合物が挙げられる。

これらの化合物のうちで一層好適な化合物としては、 R_5 および R_7 が同一または異なってメトキシ基またはエトキシ基であり、 R_6 、 R_8 および R_9 が水素原子である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうちで更に一層好適な化合物としては、下記式 (I') で表される 2-スルフィニルニコチンアミド誘導体が挙げられる。



(式中、R^{1'} は下記式 [A'] または [B'] で表される基を意味し、



ここにおいて、R^{11'} はメチル基、ヒドロキシメチル基、C₂~C₅アルカノイ

15 ルオキシメチル基またはジメチルアミノ基を意味し、

R^{12'} は水素原子またはメチル基を意味し、

R^{14'} はメトキシ基を、R^{15'} は水素原子を意味するか、或いはR^{14'} は水素原子を、R^{15'} はジメチルアミノ基を意味する。)

特に好適な化合物の具体例としては、次の化合物が挙げられる。

20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-メチル-4-ピリジル)ニコチンアミド、

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2,5-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド、

25 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(3-メチル-2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミド、

11

N- (2-アセトキシメチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、

N- (2-アセトキシメチル-3-メチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、

5 N- (6-アセトキシメチル-2-メチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2-プロピオニルオキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

10 N- (2-ブチルオキシメチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2-バレリルオキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2-メチル-6-プロピオニルオキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

15 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

20 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (6-ヒドロキシメチル-2-メチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (4-メトキシ-3-ピリジル) ニコチンアミド、および

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (6-ジメチルアミノ-3-ピリジル) ニコチンアミド。

25 最も好適な化合物の具体例としては、次の化合物が挙げられる。

12

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2, 6-ジメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、および

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) ニコチンアミド。

- 5 本発明の化合物(I)に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて、次の化合物が挙げられる。

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -6-ジメチルアミノ-N-(2-メチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

- 10 2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -6-ジメチルアミノ-N-(2, 5-ジメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

N-(2-エチル-6-メチル-4-ピリジル) -2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -6-ジメチルアミノ-N-(2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

- 15 2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -6-ジメチルアミノ-N-(4-メトキシ-3-ピリジル) ニコチンアミド、

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2, 3, 6-トリメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、

- 20 N-(2-ブチルオキシメチル-3-メチル-4-ピリジル) -2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、

2-[(2-エトキシ-4-メトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) ニコチンアミド、

6-ジメチルアミノ-N-(2, 6-ジメチル-4-ピリジル) -2-[[1-(4-メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] ニコチンアミド、

- 25 6-ジメチルアミノ-2-[[1-(4-メトキシフェニル) エチル] スルフィニル]

ル] - N - (4 - メトキシ - 3 - ピリジル) ニコチンアミド、

N - (2 - アセトキシメチル - 3 - メチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] ニコチンアミド、

5 N - (2 - ブチリルオキシメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] ニコチンアミド、

N - (2 - ジメチルアミノ - 4 - ピリジル) - 2 - [[1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] ニコチンアミド、

N - (2 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - 4 - ピリジル) - 2 - [[1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] ニコチンアミド、

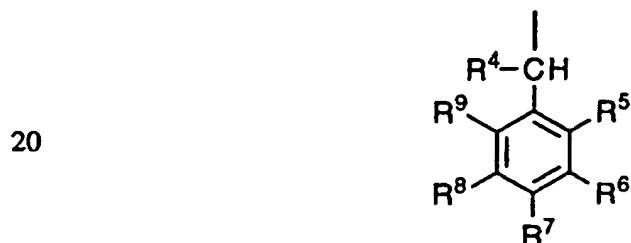
10 2 - [[1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] - N - (4 - メトキシ - 3 - ピリジル) ニコチンアミド、および

N - [4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 2 - [[1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] スルフィニル] ニコチンアミド。

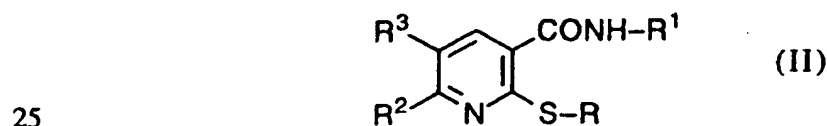
以下に、本発明の化合物の製造法について説明する。

15 製法 (a)

式 (I) の化合物は、前記式 (I I) の化合物を酸化することにより製造できる。なお、以下の説明において、各化合物の構造を示すに際し、下記置換基、



を前記定義したように R 基で示して表す。例えば、化合物 (I I) は、下記式



(式中、R¹、R²、R³およびRは前掲に同じものを意味する。)

で表される。

本反応は、適当な溶媒中、式(I I)の化合物と酸化剤とを反応させることにより行われる。酸化剤としては、チオ基をスルフィニル基に酸化するのに適した酸化剤が用いられ、例えば3-クロロ過安息香酸、過安息香酸、モノ過フタル酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、ヨードソベンゼン、3-メチルヨードソベンゼンが挙げられる。酸化剤の使用量は、式(I I)の化合物の種類、或いは目的とする式(I)の化合物の種類等により異なるが、化合物(I I)に対して通常約0.9～約2当量である。溶媒の具体例としては、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、アセトニトリル、水が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。反応温度は通常約-50℃～約10℃、好ましくは約-40℃～約5℃である。

式(I I)において基R¹および/またはR²中に比較的塩基性の強い置換基(例えば、4-メチル-1-ピペラジニル基)が存在する化合物を用いる場合には、それらの基の塩基性を抑えて本酸化反応を行うのが好ましい。塩基性を抑えるための具体的な方法としては、例えば本酸化反応を塩酸の存在下に行う方法、ボラン-テトラヒドロフラン複合体を作用させてボランとの複合体を生成させた後に行う方法が挙げられる。反応終了後のボラン複合体の分解は、例えば炭酸ナトリウムを用いメタノールのようなアルコール中、加熱還流することにより好適に行われる。

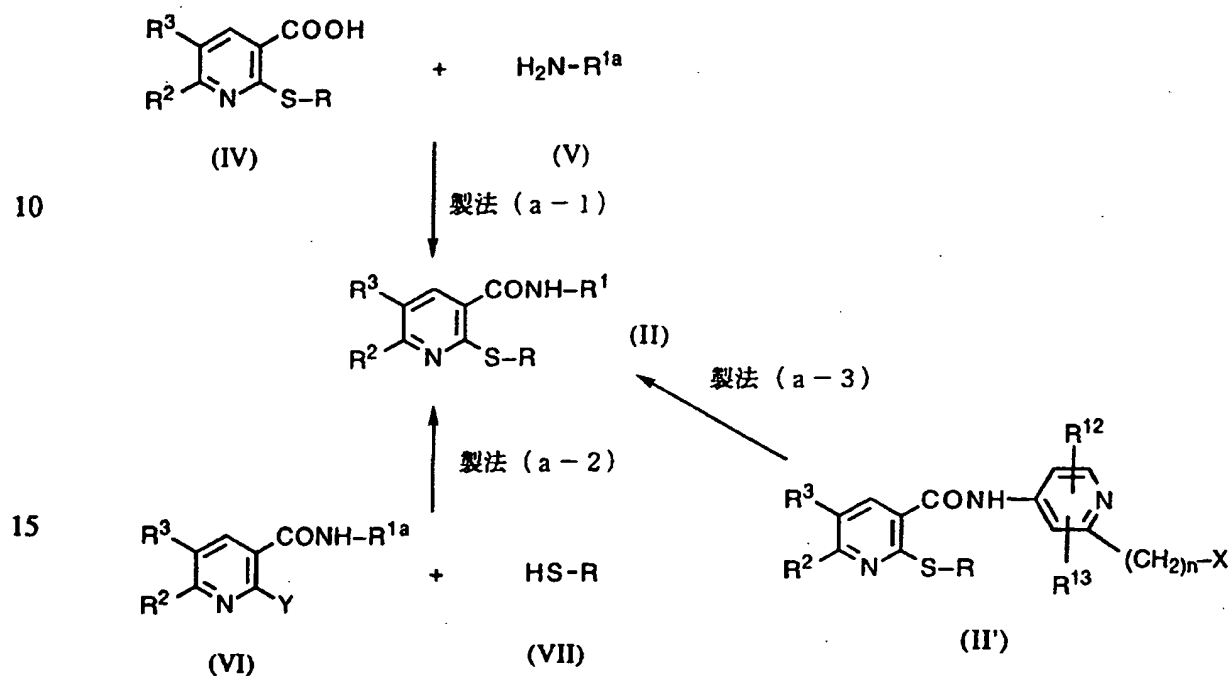
式(I I)において不斉炭素原子を有する化合物、即ちR⁴が結合する炭素原子が不斉である化合物を酸化した場合には、式(I)の化合物が2種のジアステレ

15

オマーの混合物として得られる。各ジアステレオマーへの分離は、例えばクロマトグラフィーのような常法により行うことができる。

本発明の中間体である式 (I I) の化合物は、例えばチャート 1 に示される下記製法 (a-1)、製法 (a-2) または製法 (a-3) により製造することができる。

チャート 1



(式中、R^{1a}は前記式 [A] における R¹¹がアミノメチル基以外の基であることを除いて前掲 R¹と同じものを意味し、R¹、R²、R³、R¹²、R¹³および R は前掲に同じものを意味し、X および Y はそれぞれハロゲン原子を意味し、n は 0 または 1 を意味する。)

各製法について以下に説明する。

製法 (a-1) :

25 前記チャート 1 における式 (I V) の化合物またはその反応誘導体と式 (V)

の化合物との反応は通常、適当な溶媒中で行われる。

式 (I V) の化合物の反応性誘導体としては、例えば活性エステル、酸無水物、酸ハライド (特に酸クロリド) を挙げることができる。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としては、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。式 (I V) の化合物自体を用いる場合には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾールのような縮合剤の存在下に反応させるのが好ましい。

使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃~約100℃、好ましくは約-10℃~約80℃である。

式 (I V) の化合物および/または式 (V) の化合物中に反応に関与する基が

- 存在する場合には、常法に従って、容易にそれらの基に変換しうる基の形で、或いは保護された形で反応させた後、生成物中の該基を目的の基に変換させるのが好ましい。例えば、式 (I I) において R 中にヒドロキシ基が存在する化合物、R¹中にモノ置換アミノ基が存在する化合物、および/または R²がモノ置換アミノ基である化合物を得る場合には、これらの基が保護された形である式 (I V) の化合物を用いて本反応を行った後、生成物中の保護基を常法に従って脱離させるのが好ましい。また、式 (I I) において R¹中にアミノ基、C₁~C₃アルキルアミノ基、ジ (C₁~C₃) アルキルアミノ基等の置換アミノ基が存在するか、および/または R²がアミノ基、C₁~C₃アルキルアミノ基、ジ (C₁~C₃) アルキルアミノ基等の置換アミノ基である化合物を得る場合には、本反応によって対応するハロゲン化合物を得た後、アンモニア、C₁~C₃アルキルアミン、ジ (C₁~C₃) アルキルアミン等を反応させることにより製造することができる。
- 式 (I I) において R¹が2位に1-ヒドロキシ (C₁~C₃) アルキルまたは1- (C₂~C₅) アルカノイルオキシ (C₁~C₃) アルキルを有する4-ピリジル基である化合物は、化合物 (I V) またはその反応性誘導体と2位に (C₁~C₃) アルキルを有する4-アミノピリジン-N-オキシド類とを本方法により反応させた後、生成物を酸無水物 (例えば、無水プロピオン酢酸、無水酢酸) などによる転移反応に付すか、或いは無水トリフルオロ酢酸による転移反応によって得られたアルコール体または上記転移反応によって得られたエステル体を加水分解により得られたアルコール体と、対応する酸クロリドを反応させることにより製造することができる。式 (I I) において、R¹がC₁~C₃アルキル基を有する4-ピリジル基である化合物は、化合物 (I V) またはその反応性誘導体とC₁~C₃アルキル基を有する4-アミノピリジン-N-オキシドを本反応により反応させた後、生成物をパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の接触還元す

ることにより、或いは三塩化リン、五塩化リン、トリフェニルホスフィン、亜リン酸トリエチル、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムによる還元反応に付すことによっても製造することができる。

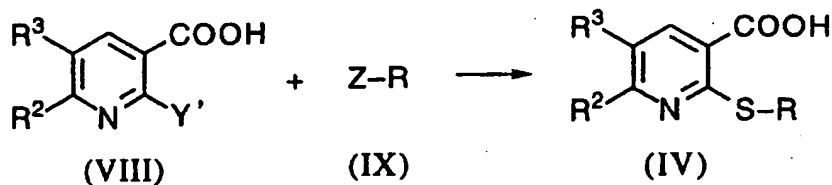
式(V)で表される原料化合物は、市販されているか、或いは自体公知の方法、例えば次のような成書および文献を参考にして製造することができる。

- 1) E. Klingsberg (ed.), "Pyridine and Its Derivatives Part Three", John Wiley & Sons, Inc., New York, p.3-177 (1962); 2) P.A. Abramovitch (ed.), "Pyridine and Its Derivatives Supplement Part Three", John Wiley & Sons, Inc., New York, p.41-255 (1974); 3) J. Am. Chem. Soc., 73, 3100 (1951); 4) Chem. Pharm. Bull., 13, 963 (1965); 5) Rec. Trav. Chim., 70, 591 (1951); 6) 薬学雑誌, 75, 292 (1955); 7) Roczniki Chem., 35, 475 (1961); 8) J. Orgm. Chem., 26, 2740 (1961); 9) J. Chem. Soc., 4516 (1954); 10) Rec. Trav. Chim., 83 (3), 249 (1964); 11) J. Chem. Soc. (c), 80 (1966).

式(IV)で表される原料化合物は、例えば、下記チャート2で示される方法により製造することができる。

15

チャート2



20 (式中、R²、R³およびRは前掲に同じものを意味し、Y' およびZの一方はメルカプト基を意味し、他方はハロゲン原子を意味する。)

式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物との反応は、後記製法(a-2)と同様にして行うことができる。反応温度は、原料化合物の種類等により異なるが、通常約20℃～約150℃、好ましくは約80℃～約120℃である。

25 なお、式(IV)において脱離基Rが2, 4-ジメトキシベンジル、2, 4,

6-トリメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシ-3-メチルベンジル、1-(4-メトキシフェニル)エチルのような電子供与性の強い基である化合物を得る場合には、式(VIII)においてY'がメルカプト基である化合物と、式(IX)においてZがヒドロキシ基である化合物(J. Org. Chem., 57, 3013 (1992);

- 5 特開昭58-77841号公報を参照)とを、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノールのような適当な溶媒中、濃塩酸を触媒として用いて反応させることによっても好適に行われる。反応温度は通常、約0℃~約30℃である。

- 式(IV)においてRが4-メトキシ-(2-メトキシメトキシ)ベンジル
10 基、4-メトキシ-[(2-メトキシメトキシ)エトキシ]ベンジル基のようなアルコキシアルコキシまたはメトキシアルコキシアルコキシ基である化合物を得る場合には、式(IV)においてRが2-ヒドロキシエトキシ-4-メトキシベンジル基である化合物のような対応するヒドロキシアルコキシ化合物に、適当な溶媒中、塩基の存在下にハロゲンアルカンまたはハロゲンアルキルアルキルエー
15 テルを反応させることによっても好適に行われる。溶媒の具体例としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンが、塩基の具体例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウムが挙げられる。反応温度は通常約0℃~約30℃である。

- 20 式(VIII)においてY'がメルカプト基である原料化合物は、市販されているか、或いはEur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 20, 61 (1985)に記載の方法に準じて製造することができる。式(VIII)においてY'がハロゲン原子である原料化合物は、市販されているか、または参考例9に記載の方法により製造することができる。

- 25 式(IX)においてZがハロゲン原子である原料化合物は、市販されている

か、或いは特開昭58-77841号公報に記載の方法に準じて製造することができる。式(I X)においてZがメルカプト基である原料化合物は、後記参考例25に記載の方法に準じて製造することができる。

製法(a-2):

- 5 前記チャート1における式(V I)の化合物と式(V I I)の化合物との反応は通常、塩基の存在下に適当な溶媒中で行われる。塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、ベンジルトリエチルアンモニウムヒドロキシドのような第4級水酸化アンモニウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物が挙げられる。使用する溶媒は、原料化合物、塩基の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えば塩化メチレン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジグライム、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンおよびこれらの混合物が挙げられる。反応温度
- 10 は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約30℃～約150℃、好ましくは約80℃～約120℃である。

- 式(V I I)で表される原料化合物は、上記チャート2における式(I X)においてZがメルカプト基である化合物と同一であり、その製造法については既述されている。式(V I)で表される原料化合物は、前記製法(a-1)において、一方の出発物質である化合物(I V)の代わりに化合物(V I I I)を用いて、同様にして化合物(V)と反応させることにより製造することができる。
- 20

製法(a-3):

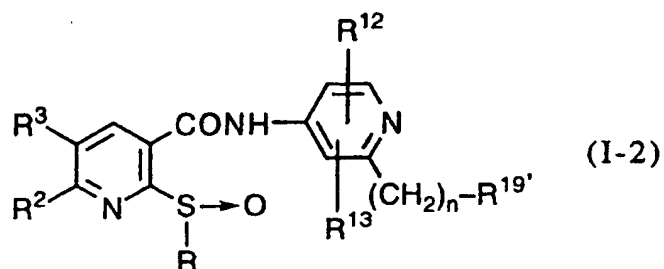
- 式(I I)において、R¹が式[A]であってR¹¹がアミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノメチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基である化合物は、式(I I')の化合物を原料として、下記製法(b)と同様の反応
- 25

を行うことにより製造することができる。

製法 (b)

式 (I) において、R¹が式 [A] であってR¹¹がアミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノメチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基である

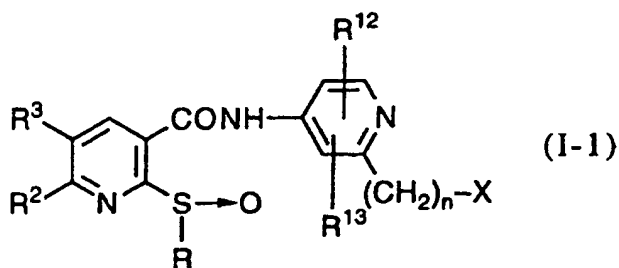
5 下記式 (I-2)



10

(式中、R^{19'} はアミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、R²、R³、R¹²、R¹³、Rおよびnは前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物は、例えば下記式 (I-1)



15

(式中、R²、R³、R¹²、R¹³、R、Xおよびnは前掲に同じものを意味する。)

20

で表される化合物に下記式 (X)



(式中、R¹⁹はフタルイミド基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味する。)

25 で表される化合物を反応させ、R¹⁹がフタルイミド基の場合には、生成物をさら

に加水分解またはヒドラジンで分解することにより製造することができる。

本反応は、適当な溶媒中、塩基の存在下に行われる。溶媒の具体例としては、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、アセトニトリル、アセトン、ピリジン、ジメチルホルムアミド、水が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。反応温度は通常約0℃～約200℃、好ましくは約10℃～約100℃である。塩基の具体例としては、前記製法(a)で述べたものをそのまま使用することができる。なお、フタルイミド基を導入する場合には、フタルイミドカリウムを用いると反応が円滑に行われる。

R19がフタルイミド基である場合の加水分解は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約20℃～100℃である。また、ヒドラジンを用いる分解反応は、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、ジメチルホルムアミドのような溶媒中、ヒドラジンの存在下に約30℃～約80℃で行われる。

式(I-1)の化合物は、市販されているか、或いは自体公知の方法により製造した原料化合物を用い、前記製法(a-1)または(a-2)および製法

(a)で示した方法を組み合わせることにより製造することができる。

式(III)の化合物(閉環体)の製法:

式(III)の化合物は、式(I)の化合物を適当な溶媒中、酸性条件下で反

応することにより製造することができる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸のような有機酸が挙げられる。反応温度は、通常約20℃～約100℃である。

上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離、精製される。

薬理試験

以下に、本発明化合物(I)の代表的化合物、公知のプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール)および閉環体(III)についての薬理試験結果を示し、本発明の化合物の作用の特徴について説明する。

試験化合物のうち、本発明化合物(I)は後記実施例番号で示し、対照化合物としてオメプラゾール(化合物A)を使用し、また閉環体(III)として下記の化合物を用いた。

15 化合物B: 2-(4-ピリジル)-3-オキシイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン〔式(III)において、R¹が4-ピリジル基で、R²およびR³が共に水素原子である化合物〕

化合物C: 2-(2, 6-ジメチル-4-ピリジル)-3-オキシイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン〔式(III)において、R¹が2, 6-ジメチル-4-ピリジル基で、R²およびR³が共に水素原子である化合物〕

化合物D: 2-(2-メチル-4-ピリジル)-3-オキシイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン〔式(III)において、R¹が2-メチル-4-ピリジル基で、R²およびR³が共に水素原子である化合物〕

化合物E: 2-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-3-オキシイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン〔式(III)において、R¹が2-ジメチルアミノ

— 4 —ピリジル基で、R²およびR³が共に水素原子である化合物]

試験例 1 — H⁺, K⁺-ATPase 阻害作用 (in vitro) —

試験化合物のH⁺, K⁺-ATPase 阻害活性を酸処理しない条件下と酸処理後の両方について測定した。

- 5 Nagayaらの方法〔J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 799-805 (1989)〕に従ってブタ胃底腺よりミクロゾーム画分を調製し、本試験に酵素標品として用いた。H⁺, K⁺-ATPase 活性の測定は、50 mM トリスー塩酸 (pH 7.4)、4 mM 塩化マグネシウム、5 μg/ml グラミシジン、2 mM ATP (アデノシントリリン酸)・2 ナトリウム、試験化合物および20 mM 塩化カリウム含有あるいは非含有の1.0 ml
- 10 の反応液中で行った。

最初に酵素標品 (10 - 20 μg 蛋白質) と試験化合物を37℃で30分間反応させた後、基質のATP・2ナトリウムを加えて20分間反応させた。次いで、16%トリクロロ酢酸溶液1mlを加えて反応を停止させ、遠心分離

- (3,000rpm, 10分間) 後、上清液中の無機リン濃度をSanuiの方法〔Anal. Biochem., 60, 489-504 (1974)〕に従って定量した。
- 15

H⁺, K⁺-ATPase 活性値は塩化カリウム存在下と非存在下での活性の差から求めた。コントロール活性値と試験化合物各濃度における活性値から各々阻害率を求め、50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

- 酸処理は試験化合物を0.1 N 塩酸中で37℃、30分間反応させることにより行った。酸処理後、試験化合物を含む溶液に同量の100 mM トリスー塩酸緩衝液 (pH 7.5) を加え、上記と同様にしてH⁺, K⁺-ATPase 阻害活性を測定した。
- 20

なお、試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解して使用し、酵素反応でのジメチルスルホキシドの最終濃度は1%とした。

- 25 試験化合物の両条件下 (未処理および酸処理) におけるH⁺, K⁺-

ATPase 阻害活性 (IC₅₀) を表 1 に示す。

表 1

H ⁺ , K ⁺ -ATPase 阻害活性		
試 験 化合物	IC ₅₀ (μM)	
	未処理	処理
1 *	>100	0.45
2	>100	0.41
10	>100	0.34
17	>100	0.43
27	91	0.63
53	>100	0.23
54	7.3	0.30
55	>100	0.43
56	76	0.22
化合物 B	0.22	0.19
化合物 C	0.29	
化合物 D	0.20	
化合物 E	0.20	

* : 実施例 1 の化合物を意味する (以下同様に実施例の化合物を意味する)。

- 5 表 1 から明らかなように、閉環体である化合物 B は未処理条件下において、強いプロトンポンプ阻害活性を示し、この阻害活性は酸処理によっても変化しなかった。一方、試験した本発明の化合物は、表 1 から明らかなように、未処理条件下に比べて酸処理後には、プロトンポンプ阻害活性の発現或いは増強が認められた。

なお、本発明の化合物 (I) が酸処理後に閉環体である化合物 (III) に変換していることは、試験例 1 における酸処理条件と同じ条件下で化合物 (I) を処理したのち、高速液体クロマトグラフィーに付したところ、化合物 (III) の標品の溶出位置に新たなピークが出現することにより確認された。

5 試験例 2：単離壁細胞での酸形成抑制活性 (in vitro)

Fryklundらの方法 [Biochem. Pharmacol., 33, 273-280 (1984)] に従ってウサギ胃底腺より分離した壁細胞を本試験に用いた。壁細胞の酸形成能はNagayaらの方法 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 1289-1295 (1989)] に従って、細胞への [14C] -アミノピリンの取り込み量から求めた。

- 10 2 ~ 4 × 10⁶ 細胞/ml の壁細胞、0. 1 μCi/ml の [14C] -アミノピリン、1 mMジブチリルサイクリックAMP、0. 2 %ウシ血清アルブミン、25 mMヘベス (HEPES)-水酸化ナトリウムを含むアール (Earle's) 平衡塩溶液 (pH 7.4) 1. 5 ml にジメチルスルホキシドに溶解した試験化合物 15 μl を加え、95 %酸素と 5 %二酸化炭素との混合ガス中、37℃で30分間反応させた。反応
- 15 終了後、反応液を遠心分離 (14,000rpm, 1分間) して細胞沈渣を得た。この細胞沈渣を液体シンチレーション計数用可溶化剤 [NCS (登録商標)、アマシャム株式会社] で溶解後、放射活性を液体シンチレーションスペクトロメーターで計測した。

- 20 コントロールでの細胞への [14C] -アミノピリンの取り込み量と、試験化合物各濃度における取り込み量から各々抑制率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。結果を表 2 に示す。

表 2

酸形成抑制活性			
試 験 化合物	I C ₅₀ (μ M)	試 験 化合物	I C ₅₀ (μ M)
1*	0.20	50	0.11
2	0.18	52	0.025
4	0.24	53	0.59
7	0.12	56	0.46
10	0.10	57	0.40
12	0.13	58	0.45
17	6.0	63	0.17
22	0.20	64	0.38
27	3.7	74	0.60
34	2.0	75	0.17
40	0.15	76	0.46
41	0.14	化合物 A	0.19 ~ 0.70
44	0.19		
48	0.24		
49	0.10		

*：実施例 1 の化合物を意味する（以下同様に実施例の化合物を意味する）。

表 2 から明らかなように、試験した本発明の化合物（I）の大半は、単離壁細
 5 胞においてオメブラゾール（化合物 A）と同等の酸形成抑制活性を示した。残り
 の化合物も、オメブラゾールよりも弱いながら明確な酸形成抑制活性を示した。

試験例 3：幽門結紮ラットでの胃酸分泌抑制作用 (in vivo)

本試験はSatoh らの方法〔J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 806-815 (1989)〕に従って行った。

- 5 体重約 200 g のStd:Wistar系雄性ラットを 1 群 5 匹使用した。ラットを 17 時間絶食後、ウレタン (1 g/kg, 腹腔内投与) 麻酔下に開腹して幽門部を結紮した後、試験化合物を十二指腸内または静脈内に投与した。静脈内投与では 5 分後に、十二指腸内投与では 30 分後に酸分泌刺激剤としてヒスタミン・2 塩酸塩 (30 mg/kg) を皮下投与し、その 3 時間後に胃を摘出して胃液を採取し、液
- 10 量および酸濃度を測定した。酸濃度は中和 (pH 7.0) に要する水酸化ナトリウムの量から計算し、胃酸排出量は液量と酸濃度の積で表した。なお、十二指腸内投与の場合は試験化合物を 0.5%トラガント懸濁液に溶解または懸濁し、静脈内投与の場合はグリセロールホルマル
- (glycerol formal) に溶解した。

- 15 コントロール群での胃酸排出量と試験化合物各用量投与群の胃酸排出量から各々抑制率 (%) を求めた。結果を表 3 に示す。

表 3

幽門結紮ラットでの胃酸分泌抑制活性					
試験化合物	用量 (mg/kg)**	抑制率 (%)	試験化合物	用量 (mg/kg)**	抑制率 (%)
1 *	1 0	84.9	3 4	1 0	80.6
	3	53.9	4 0	1 0	71.0
2	1 0	77.1	4 1	1 0	90.1
	3	64.4	4 3	1 0	76.6
4	1 0	78.1	4 4	1 0	76.2
	3	57.5	4 5	1 0	84.9
7	1 0	72.1	4 6	1 0	78.8
1 0	1 0	75.2	4 7	3 **	66.9
	3	56.8	5 0	1 0	73.3
1 1	1 0	78.8	5 1	1 0	70.9
	3	57.9	5 3	1 0	86.1
1 5	3 **	58.9	5 4	1 0	69.5
1 7	1 0	84.3	6 2	1 0	76.6
	3	52.5	6 9 a	1 0	61.6
1 8	1 0	81.1	7 2	1 0	84.8
1 9	1 0	85.6	7 6	1 0	83.6
2 4	1 0	71.4	7 7	1 0	78.4
2 5	1 0	70.8	化合物 A	1 0	87.2
2 7	3 **	67.9		3	51.0
2 8	1 0	81.7			
3 2	1 0	73.7			

* : 実施例 1 の化合物を意味する (以下同様に実施例の化合物を意味する)。

5 ** : 投与経路は実施例 1 5、2 7 および 4 7 の化合物のみ静脈内投与で、残りの

化合物は全て十二指腸内投与。

表3から明らかなように、試験した本発明の化合物(I)は、いずれも10mg/kgの用量で有意な胃酸分泌抑制作用を示し、オメプラゾールとほぼ同等の胃酸分泌抑制作用を示した。

5 試験例4：シトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害作用 (in vitro)

本試験はReinersらの方法〔Anal. Biochem., 188, 317-324 (1990)〕に従って、ラット肝臓よりミクロソーム画分を精製し、本画分を酵素標品として7-エトキシクマリン-O-脱エチル化活性に対する化合物の阻害作用を測定した。

10 本活性の測定は、10 mM-トリス-塩酸 (pH 7.8)、1 mM NADP (β -ニコチンアミドアデノシンジヌクレオチドリン酸)、5 mM硫酸マグネシウム、6 mMグルコース-6-リン酸、0.2 mg/ml ウシ血清アルブミン、2 units/mlグルコース-6-リン酸脱水素酵素、0.1 mM 7-エトキシクマリンを含む1.0 mlの反応溶液で行った。

15 まず、酵素標品 (約80 μ g 蛋白質) と試験化合物を37℃で10分間放置させた後、基質の7-エトキシクマリンを加えて20分間反応させた。次いで、冷却した5%トリクロロ酢酸溶液0.5 mlを加えて反応を停止させた。沈殿した蛋白質を遠心分離 (3,000 rpm, 10分間) により除去した後、上清液0.9 mlに1.6 Mグリシン溶液 (pH 10.3) 1.8 mlを加え、蛍光検出 (励起波長 365 nm、蛍光波長 455nm) により7-ヒドロキシクマリンを定量した。

20 7-エトキシクマリン-O-脱エチル化活性値は反応により生じた7-ヒドロキシクマリン量より求めた。コントロール活性値と試験化合物各濃度における活性値から各々阻害率を求め、50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。本試験に用いた試験化合物はジメチルホルムアミドに溶解して使用し、反応溶液中でのジメチルホルムアミドの最終濃度は0.1%とした。結果を表4に示す。

表 4

ラット肝臓ミクロゾーム脱エチル化阻害活性	
試験化合物	I C ₅₀ (μM)
1 *	> 100
2	85
4	> 100
10	> 30
17	> 100
19	> 100
23	> 100
24	> 100
25	> 100
26	> 100
27	> 100
28	> 100
29	80
32	> 100
34	> 100
69 a	> 100
化合物 A	69

* : 実施例 1 の化合物を意味する (以下同様に実施例の化合物を意味する)。

試験例 5 : 急性毒性

- 5 各群 6 匹の Std-ddy 系雄性マウス (体重 26 ~ 31 g) を使用し、実施例 1、2、10、17 および 69 a の化合物について急性毒性試験を行った。2 % 炭酸

水素ナトリウムを含む1%カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁した試験化合物300mg/kgまたは1000mg/kgを経口投与し、投与後7日間にわたり死亡の有無を観察した(投与量は実施例10の化合物が300mg/kg;実施例1、2、17および69aの化合物が各1000mg/kg)。その結果、いずれの試験化合物投与群にも死亡例はみられなかった。

以上のように、式(I)で表される本発明の化合物は、主としてプロトンポンプ阻害作用に基づく、強力な胃酸分泌抑制作用を有し、毒性も低いので、消化性潰瘍治療薬として胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、吻合部胃潰瘍、胃炎などの消化性潰瘍並びにそれに関連する疾患および症状の治療および予防に使用することができる。

本発明の化合物(I)の投与経路としては、経口投与、非経口投与或いは直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。本発明の化合物の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01~20mg/kg/日、好ましくは0.1~5mg/kg/日である。

本発明の化合物(I)は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビ

タン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあつては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を0.5%以上、好ましくは10~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分、例えばテブレノン、スルピリドのような防御因子増強剤を含有していてもよい。

本発明の化合物を有効成分とする消化性潰瘍治療薬は、上述の防御因子増強剤と併用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により行った。

明細書の記載を簡略化するために実施例および実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。

20 〔置換基〕

Me : メチル基

Et : エチル基

Pr : プロピル基

Bu : ブチル基

25 Ac : アセチル基

Ph : フェニル基

(例えば、後記実施例における表 1 1 中、Ph-2,4,6-(OMe)₃は 2, 4, 6-トリメトキシフェニル基、Ph-2-OCH₂OMe-4-OMeは 2-メトキシメトキシ-4-メトキシフェニル基を表す。)

5 〔再結晶溶媒〕

M : メタノール

T : トルエン

AC : アセトニトリル

AT : アセトン

10 CF : クロロホルム

HX : n-ヘキサン

IP : ジイソプロピルエーテル

IPN : イソプロパノール

〔NMR〕

15 s : 一重線

d : 二重線

dd : 二重の二重線

J : 結合定数

実施例 1

20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの製造:

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド 4.8 g を塩化メチレン 200 ml に加え、0℃で攪拌下に 3-クロロ過安息香酸 2.5 g の塩化メチレン溶液 30 ml を滴下した後、同温
25 で 3 分間攪拌する。反応液に 10%炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、

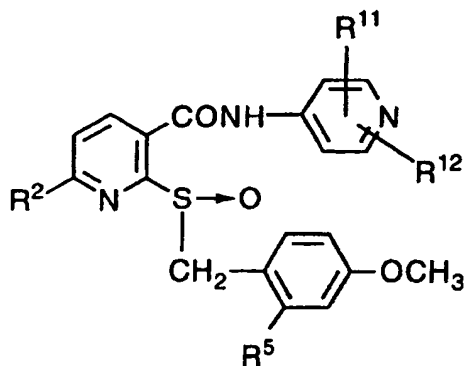
クロロホルム 200 ml で 2 回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製後、残渣をアセトニトリルから結晶化し、目的物 4. 2 g を得る。

5 融点 213-214℃

実施例 2~9

実施例 1 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、下記表 5 で表される化合物を得る。

表 5



実施例	R ²	R ¹¹	R ¹²	R ⁵	溶媒和物・水和物	融点 (℃)	再結晶溶媒
2	H	2-Me	H	OMe		151-154	AT
3	H	3-Me	H	OMe	2/5EtOH · 1/4H ₂ O	151-154	AC
4	H	2-Me	5-Me	OMe	1/4H ₂ O	202-204	AT
5	H	2-Me	3-Me	OMe		207-210	AT
6	H	2-Me	6-Me	OEt		205-208	AC
7	NMe ₂	2-Me	6-Me	OMe	1/4H ₂ O	171-173	AC
8	H	2-Et	H	OMe		183-185	AC
9	H	2-Pr	H	OMe	1/2H ₂ O	160-162	AT

実施例 10

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミドの製造:

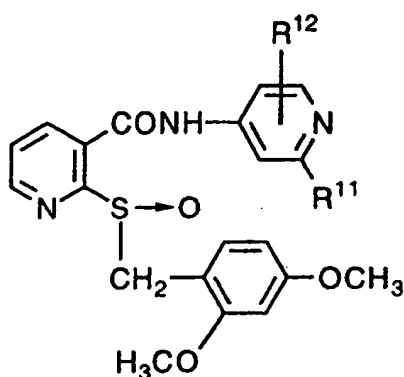
- 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミド 28.2 g を塩化メチレン 500 ml に加え、-45℃
5 で攪拌下に 3-クロロ過安息香酸 13.6 g の塩化メチレン溶液 100 ml を滴下した後、同温で 3 分間攪拌する。反応液に 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を加え、クロロホルム 200 ml で 2 回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
10 付し、クロロホルム-メタノール (20:1) で溶出・精製し、残渣をアセトニトリルから再結晶して目的物 12.8 g を得る。

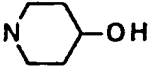
融点 172-174℃

実施例 11~15

実施例 10 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 10 と同様に反応・処理し、下記表 6 で表される化合物を得る。

表 6



実施例	R 11	R 12	水和物	融点 (℃)	再結晶溶媒
11	NMe ₂	3-Me		195-197	AT
12	NMe ₂	6-Me	1/2H ₂ O	105-108	AT
13	NMe ₂	5-Me		200-202	AT
14	NEt ₂	H		173-175	M
15		H	1/4H ₂ O	135-137	AT

実施例 16

N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-2-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]スルフィニル]ニコチンアミドの製造：

実施例 10 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに N-(2-ジメチルアミ

ノ-4-ピリジル)-2-[(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジル)チオ]ニコチンアミドを用い、実施例10と同様に反応・処理し、生成物をアセトニトリルから再結晶して目的物の1/4水和物を得る。

融点199-201℃

5 実施例17

N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]ニコチンアミドの製造:

- 10 N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチンアミド3.8gを塩化メチレン200mlに加え、-78℃
で攪拌しながら3-クロロ過安息香酸1.7gの塩化メチレン溶液50mlを滴下した後、同温で3分間攪拌する。反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、クロロホルム100mlで2回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1)で溶出・精製し、アセトンから
15 再結晶して目的物2.0gを得る。

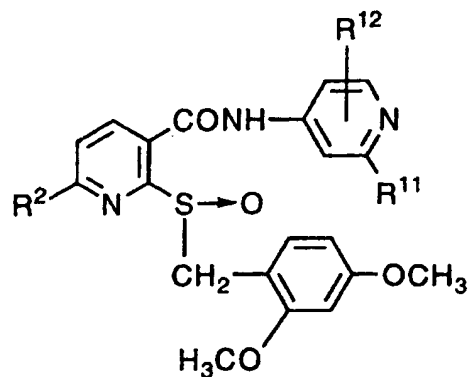
融点180-182℃

実施例18~31

- 20 実施例1における2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、下記表7で表される化合物を得る。

39

表 7



5

実施例	R ²	R ¹¹	R ¹²	水和物	融点 (℃)	再結晶 溶 媒
18	H	CH ₂ OAc	3-Me		171-173	T
19	H	Me	6-CH ₂ OAc	1/10H ₂ O	189-191	AC
20	H	CH ₂ OAc	5-Me	1/4H ₂ O	197-199	A-IP
21	H	CH(OAc)Et	H		139-144	IPN
22	NMe ₂	CH ₂ OAc	H	5/4H ₂ O	110-115	AC
23	H	Me	6-CH ₂ OCOEi		178-180	AC
24	H	CH ₂ OCOEi	H		136-138	AT
25	H	CH ₂ OCOPr	H	1/4H ₂ O	145-147	AT
26	H	CH ₂ OCOBu	H	1/4H ₂ O	134-136	AT
27	H	CH ₂ OH	H	1/4H ₂ O	201-203	M
28	H	CH ₂ OH	3-Me	1/4H ₂ O	170-172	A-IP
29	H	Me	6-CH ₂ OH	3/2H ₂ O	131-134	AC
30	H	CH ₂ OH	5-Me	9/10H ₂ O	157-159	M
31	H	CH(OH)Et	H	1/10H ₂ O	105-109	CF-HX

実施例 3.2

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(4-メトキシ-3-ピリジル)ニコチンアミドの製造:

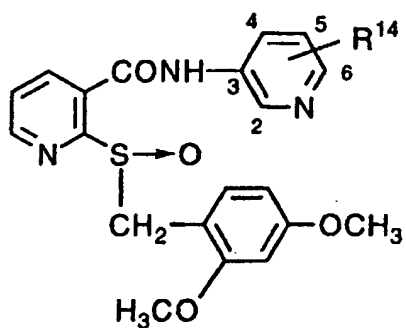
- 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(4-メトキシ-3-ピリジ
5 ル)ニコチンアミド 3.4 g を塩化メチレン 100 ml に加え、0℃で攪拌下に
3-クロロ過安息香酸 1.6 g の塩化メチレン溶液 30 ml を滴下した後、同温
で3分間攪拌する。反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加え、
クロロホルム 50 ml で2回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減
10 圧濃縮する。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘ
キサノ-クロロホルム (1:1) で溶出・精製し、残渣をアセトニトリルから再
結晶して目的物 0.8 g を得る。

融点 183-185℃

実施例 33 ~ 35

実施例 32 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(4-メトキシ-3-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 32 と同様に反応・処理し、下記表 8 で表される化合物を得る。

表 8

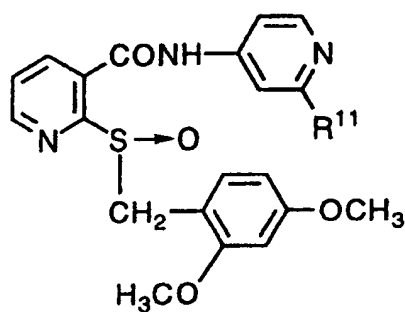


実施例	R ¹⁴	水和物	融点 (℃)	再結晶溶媒
33	6-OMe	1/4H ₂ O	194-196	CF-M
34	6-NMe ₂		164-165	AC
35	4-NMe ₂	1/4H ₂ O	219-221	AC

実施例 36 ~ 39

実施例 1 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、下記表 9 で表される化合物を得る。

表 9



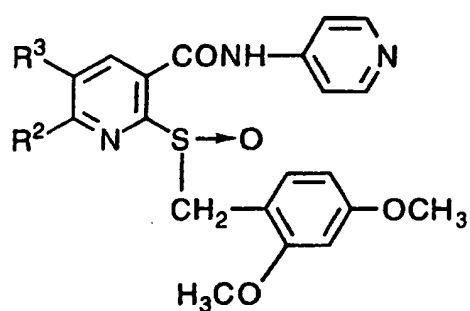
10

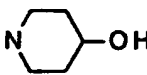
実施例	R 1 1	水和物	融点 (°C)	再結晶溶媒
36	NH ₂		212-215	M
37	NHMe		215-218	AC
38	NH(CH ₂ CH ₂ OH)	1/2H ₂ O	164-172	M
39	NMe(CH ₂ CH ₂ OH)		170-174	AC

実施例 40～46

実施例 1 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、下記表 10 で表される化合物を得る。

表 10

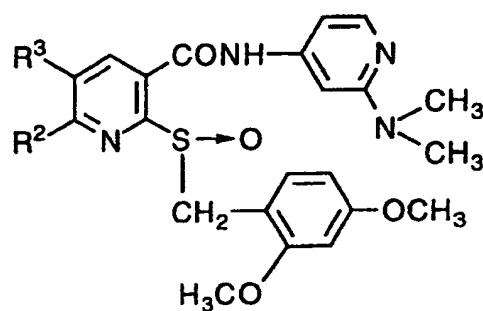


実施例	R ²	R ³	水和物	融点 (°C)	再結晶溶媒
40	NHMe	H	1/4H ₂ O	153-157	AC
41	NMe ₂	H		178-180	AC
42	NMe(CH ₂ CH ₂ OH)	H		199-201	AC
43	NMe(CH ₂ CH ₂ OAc)	H		141-144	AC
44	NMe ₂	F		168-171	M
45	NH ₂	F	3/4H ₂ O	123-124	M
46		H		172-174	AC

実施例 47～52

実施例 1 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、下記表 11 で表される化合物を得る。

表 11

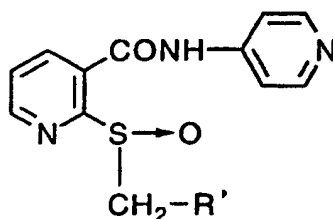


実施例	R ²	R ³	水和物	融点 (°C)	再結晶溶媒
47	NH ₂	H	3/4H ₂ O	195-197	M
48	NHMe	H		200-203	AC
49	NMe ₂	H		195-197	AC
50	NEt ₂	H		139-141	T
51	NMe(CH ₂ CH ₂ OH)	H	1/2H ₂ O	112-114	AC
52	NMe ₂	F		220-222	M

実施例 5.3 ~ 6.2

実施例 1 における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、下記表 1.2 で表される化合物を得る。

表 1.2



実施例	R'	水和物	融点 (°C)	再結晶溶媒
53	Ph-2,4-(OMe) ₂		190-192	AC
54	Ph-2,4,6-(OMe) ₃		182-185	AC
55	Ph-2,4-(OMe) ₂ -3-Me	1/4H ₂ O	105-108	AC
56	Ph-2,4-(OMe) ₂ -6-Me	1/4H ₂ O	195-198	AC
57	Ph-2,4-(OEt) ₂		165-166	AC
58	Ph-2-OEt-4-OMe		200-202	AC
59	Ph-2-OCH ₂ OMe-4-OMe		189-191	AC
60	Ph-2-OCH ₂ CH ₂ F-4-OMe		163-164	AC
61	Ph-2-OCH ₂ CH ₂ OH-4-OMe	1/4H ₂ O	182-184	AT
62	Ph-2-OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ OMe-4-OMe		200-202	M

実施例 6.3～6.4

対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得る。

(実施例 6.3)

- 5 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-メトキシメトキシメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド・1/4水和物：融点 159-162℃ (アセトニトリルから再結晶)

(実施例 6.4)

- 10 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-6-メチル-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド：融点 197-200℃ (アセトニトリルから再結晶)

実施例 6.5

N-(2-アミノメチル-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]ニコチンアミド・3/4水和物の製造：

- 15 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-フタルイミドメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド 1.4 g およびヒドラジンヒドレート 0.33 g をメタノール 100 ml に加え、1 時間攪拌しながら加熱還流する。冷却後、反応混合液を減圧で濃縮する。残渣をダイヤイオン CHP-20P (商標) [ハイポラスポリスチレン樹脂 (75~170 μm)、三菱化成] を用いた中圧カラムクロマトグラフィーに付し、20%アセトニトリルで溶出後、得られた溶液にメタノールを加え減圧で濃縮し、析出する結晶を濾取して目的物 0.25 g を得る。
融点 169-171℃

実施例 6.6

- 20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-ジメチルアミノメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの製造：

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-クロロメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド 0.5 g および 50%ジメチルアミン水溶液 12 ml をエタノール 50 ml に加え、室温で 5 時間攪拌する。反応混合液を減圧で濃縮し、残渣をダイヤイオン CHP-20P (商標) [ハイポーラスポリスチレン樹脂 (75~150 μ m)、三菱化成] を用いた中圧カラムクロマトグラフィーに付し、30%アセトニトリルで溶出・精製し、残渣をアセトンから再結晶して目的物の 1/2 水和物 0.33 g を得る。

融点 155-157℃

実施例 6.7~6.8

- 10 対応する原料化合物を用い、実施例 6.6 と同様に反応・処理し、以下の化合物を得る。

(実施例 6.7)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)-4-ピリジル]ニコチンアミド・1/2 水和物：融点 149-152℃ (アセトニトリルから再結晶)

- 15

(実施例 6.8)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]メチル-4-ピリジル]ニコチンアミド・1/2 水和物：融点 149-151℃ (アセトニトリルから再結晶)

- 20 実施例 6.9

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]ニコチンアミドの製造：

(a) 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]ニコチンアミド 11.4 g を塩化メチレン 400

- 25 ml に加え、反応液に氷冷下、攪拌しながら 1M ボラン-テトラヒドロフラン複

- 合体 4.8 ml を加えた後、同温で 1 時間攪拌する。反応液に 3-クロロ過安息香酸 8.8 g の塩化メチレン溶液 100 ml を滴下した後、同温で 30 分攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、クロロホルム 300 ml で 2 回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧で濃縮し、残渣にメタノール 300 ml を加える。これに炭酸ナトリウム 13 g を加えて 3 時間加熱還流する。反応液を減圧で濃縮後、水 100 ml を加え、クロロホルム 300 ml で 2 回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5:1) で溶出・精製して油状物を得る。これはやがて結晶化するのでメタノールから再結晶して目的物 2.0 g を得る。

融点 197-200°C

(b) 上記生成物をフマル酸で処理し、メタノールから再結晶して目的物のフマル酸塩・5/4 水和物を得る。

融点 174-178°C

- 15 (c) 上記生成物を酒石酸で処理し、メタノールから再結晶して目的物の酒石酸塩・1/2 水和物を得る。

融点 186-189°C

実施例 70

- 20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルフィニル]-6-ジメチルアミノ-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル]ニコチンアミドの製造:

- (a) 実施例 69 (a) における 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル]ニコチンアミドの代わりに 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]-6-ジメチルアミノ-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル]ニコチンアミドを用い、実施例 65 (a) と同様に反応・処理し、生成物をアセトニトリルから再結晶して目的物の

1/4水和物を得る。

融点113-116℃

(b) 上記生成物をフマル酸で処理し、メタノールから再結晶して目的物の

1/2フマル酸塩・3/4水和物を得る。

5 融点110-113℃

実施例71~74

対応する原料化合物を用い、実施例69(a)と同様に反応・処理し、以下の化合物を得る。

(実施例71)

10 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジル] ニコチンアミド：融点200-202℃
(アセトニトリルから再結晶)

(実施例72)

15 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -6-(4-メチル-1-ピペラジニル) -N-(4-ピリジル) ニコチンアミド・1/2水和物：融点172-174℃ (アセトニトリルから再結晶)

(実施例73)

20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジル] ニコチンアミド・3/4水和物：融点153-154℃ (アセトニトリルから再結晶)

(実施例74)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -5-フルオロ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル) -N-(4-ピリジル) ニコチンアミド：融点198-200℃ (メタノールから再結晶)

実施例 7.5

2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]スルフィニル]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド(ジアステレオマーA)の製造:

- 5 実施例1における2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]チオ]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド4.0gを用い、実施例1と同様に反応・処理し、ジアステレオマーAおよびBを含む油状物を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(25:1)の混液で溶出し、溶出液を減圧で濃縮後、残渣をアセトニ
- 10 トリルから再結晶して目的物の1/4水和物0.68gを得る。

融点232-237℃

実施例 7.6

2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]スルフィニル]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド(ジアステレオマーB)の製造:

- 15 実施例7.5のクロマトグラフィーでジアステレオマーAを溶出させた後、クロロホルム-メタノール(10:1)の混液で溶出し、溶出液を減圧で濃縮後、残渣をジエチルエーテルから再結晶して目的物0.72gを得る。

融点240-243℃

実施例 7.7

- 20 N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]スルフィニル]ニコチンアミド(ジアステレオマーC)の製造:

- 25 実施例1における2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりにN-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]チオ]ニコチン

アミドを用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、ジアステレオマー C 及び D を含む油状物を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50 : 1) の混液で溶出し、溶出液を減圧で濃縮後、残渣をトルエンから再結晶して目的物を得る。融点 120-122℃

5 実施例 7.8

N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]スルフィニル]ニコチンアミド (ジアステレオマー D) の製造:

10 実施例 7.7 のクロマトグラフィーでジアステレオマー C を溶出させた後、クロロホルム-メタノール (30 : 1) の混液で溶出し、溶出液を減圧で濃縮後、残渣をアセトニトリルから再結晶して目的物を得る。

融点 159-161℃

実施例 7.9

15 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミドの製造:

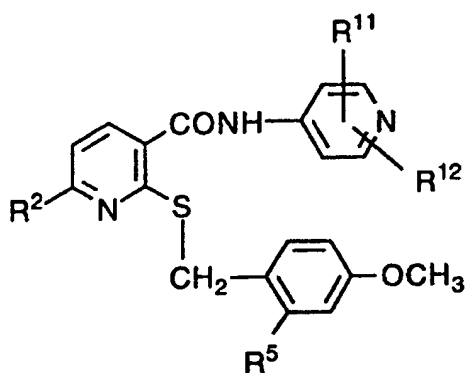
2,6-ジメチル-4-[[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]ピリジン-N-オキシド] 7.0 g を塩化メチレン 200 ml に加え、室温で攪拌下に三塩化リン 3.4 g を滴下した後、30 分間加熱還流する。冷却後反応液に 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、クロロホルム 100 ml で 2 回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20 : 1) で溶出・精製し、目的物 4.8 g を油状物として得る。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.40(s,6H), 3.72(s,3H), 3.79(s,3H), 4.32(s,2H), 6.43(dd,J=8.0Hz,J=2.9Hz,1H), 6.54(d,J=2.9Hz,1H), 7.34(s,2H), 7.91(dd,J=7.0Hz,J=2.0Hz,1H), 8.63(dd,J=5.0Hz,J=2.0Hz,1H), 10.62(s,1H)

実施例 80～87

実施例 79 における 2,6-ジメチル-4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]ピリジン-N-オキシドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 79 と同様に反応・処理し、表 13 で表される化合物を結晶として得る。

表 13



実施例	R ²	R ¹¹	R ¹²	R ⁵
80	H	2-Me	H	OMe
81	H	3-Me	H	OMe
82	H	2-Me	5-Me	OMe
83	H	2-Me	3-Me	OMe
84	H	2-Me	6-Me	OEt
85	NMe ₂	2-Me	6-Me	OMe
86	H	2-Et	H	OMe
87	H	2-Pr	H	OMe

実施例 88

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミドの製造：

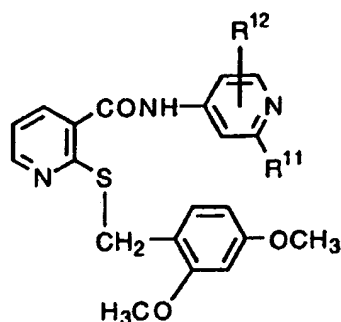
2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸27.9gをジオキサン500mlに加え、攪拌しながらオキサリルクロライド28mlを滴下し、室温で30分攪拌する。溶媒を留去した後、ジメチルホルムアミド500mlおよびRoczniki Chem.35,475(1961) [C.A.57,15066b(1962)]に記載の方法に準じて合成した4-アミノ-2-ジメチルアミノピリジン17.6gを加えて、氷冷下に攪拌しながらトリエチルアミン18.1mlを滴下した後、室温で2時間攪拌する。反応混合液を減圧濃縮後、クロロホルム300mlで2回抽出し、飽和食塩水50mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1)で溶出・精製して目的物28.7gを油状物として得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.99(s,6H), 3.73(s,3H), 3.78(s,3H), 4.32(s,2H), 6.43(dd,J=8.1Hz,J=2.0Hz,1H), 6.54(d,J=2.0Hz,1H), 6.85(dd,J=5.6Hz,J=1.8Hz,1H), 7.03(d,J=1.9Hz,1H), 7.25(d,J=8.1Hz,1H), 7.26(dd,J=7.7Hz,J=5.0Hz,1H), 7.91(dd,J=7.7Hz,J=1.9Hz,1H), 7.97(d,J=5.6Hz,1H), 8.62(dd,J=5.0Hz,J=1.9Hz,1H),10.49(s,1H)

実施例89～92

実施例88における4-アミノ-2-ジメチルアミノピリジンの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例88と同様に反応・処理し、表14で表される化合物を得る。なお、実施例89、90の化合物は結晶、他の化合物は油状物である。

表 1 4



実施例	R 1 1	R 1 2
89	NMe ₂	3-Me
90	NMe ₂	6-Me
91	NMe ₂	5-Me
92	NEt ₂	H

実施例 9 3

- 5 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[2-(4-ヒドロキシ-1-
ピペリジニル)-4-ピリジル]ニコチンアミドの製造:

- 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[2-(4-オキソ-1-
ピペリジニル)-4-ピリジル]ニコチンアミド 0.9 g をメタノール 100 ml に加え、攪
拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 64 mg を加え、室温で 1 時間攪拌する。反
10 応混合液にアセトンを 5.0 ml 加え、減圧濃縮後、クロロホルム 50 ml で 2
回抽出し、飽和食塩水 10 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、
濃縮して目的物 0.87 g を油状物として得る。

実施例 9 4

- N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-2-[[2-(2-ヒドロキシエト
15 キシ)-4-メトキシベンジル]チオ]ニコチンアミドの製造:

- 2-[[2-(2-アセトキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]-N-
(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミド 0.68 g をメタノール
50 ml に加え、攪拌しながら 10% 炭酸カリウム水溶液 28 ml を加え、室温
で 30 分攪拌する。反応混合液を減圧濃縮後、クロロホルム 50 ml で 2 回抽出
20 し、飽和食塩水 10 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し

て目的物 0.33 g を油状物として得る。

実施例 9.5

N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチンアミドの製造:

- 5 4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシド 6.9 g を無水酢酸 300 ml に加え、90℃で2時間攪拌し、減圧で濃縮後、水を加えて再び減圧で濃縮する。残渣をクロロホルム 200 ml で2回抽出した後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮する。残渣をシリカ
- 10 ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (40:1) で溶出・精製して目的物 4.3 g を油状物として得る。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.10(s,3H), 3.73(s,3H), 3.77(s,3H), 4.31(s,2H), 5.10(s,2H), 6.43(dd,J=8.2Hz,J=2.4Hz,1H), 6.54(d,J=2.4Hz,1H), 7.25(d,J=8.2Hz,1H), 7.28(dd,J=7.9Hz,J=3.8Hz,1H), 7.62(dd,J=7.8Hz, J=2.0Hz,1H), 7.64(d,J=2.0Hz,1H), 7.96(dd,J=7.9Hz,J=1.4Hz,1H), 8.43(d,J=7.8Hz,1H), 8.64(dd,J=3.8Hz,J=1.4Hz,1H), 10.84(s,1H)

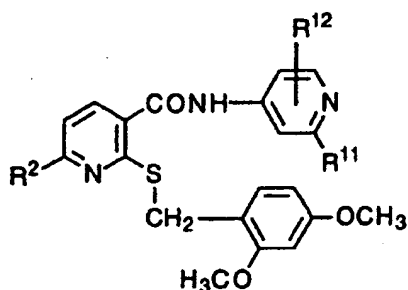
15

実施例 9.6 ~ 10.0

- 実施例 9.5 における 4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシドの代わりに対応する原料化合物を用い、実施例 9.5 と同様に反応・処理し、下記表 1.5 で表される化合物を得
- 20 る。なお、実施例 9.6 の化合物は結晶、他の化合物は油状物である。

56

表 1 5



実施例	R 2	R 1 1	R 1 2
96	H	CH ₂ OAc	3-Me
97	H	Me	6-CH ₂ OAc
98	H	CH ₂ OAc	5-Me
99	H	CH(OAc)Et	H
100	NMe ₂	CH ₂ OAc	H

実施例 1 0 1

2 - [(2, 4 - ジメトキシベンジル) チオ] - N - (2 - メチル - 6 - プロピオニ
5 ルオキシメチル - 4 - ピリジル) ニコチンアミドの製造:

実施例 9 5 における無水酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用い、実施例 9 5
と同様に反応・処理し、目的物を油状物として得る。

実施例 1 0 2

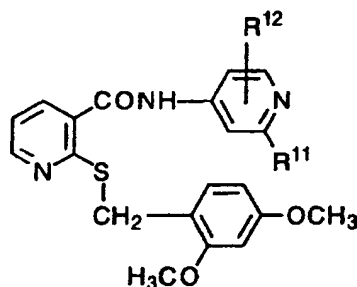
2 - [(2, 4 - ジメトキシベンジル) チオ] - N - (2 - ヒドロキシメチル - 4 -
10 ピリジル) ニコチンアミドの製造:

N - (2 - アセトキシメチル - 4 - ピリジル) - 2 - [(2, 4 - ジメトキシベン
ジル) チオ] ニコチンアミド 2. 7 g をメタノール 1 5 0 m l に加え、これに 0. 1
N 炭酸カリウム水溶液 1 0 0 m l を加え、室温で 3 0 分間攪拌する。減圧で反応
液を 1 0 0 m l まで濃縮し、これに氷冷下 1 N 塩酸を加え中和する。クロロホル
ム 1 0 0 m l で 2 回抽出し、抽出液を飽和食塩水 3 0 m l で 2 回洗浄し、硫酸マ
グネシウムで乾燥したのち減圧で濃縮して目的物 1. 1 g を油状物として得る。

実施例 103~106

実施例 102 における N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-
 [(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチンアミドの代わりに対応する原料化合
 物を用い、実施例 102 と同様に反応・処理し、下記表 16 で表される化合物を
 5 結晶として得る。

表 16



実施例	R 11	R 12
103	CH ₂ OH	3-Me
104	Me	6-CH ₂ OH
105	CH ₂ OH	5-Me
106	CH(OH)Et	H

実施例 107

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-プロピオニルオキシメチ
 10 ル-4-ピリジル)ニコチンアミドの製造：

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ヒドロキシメチル-4-
 ピリジル)ニコチンアミド 3.0 g およびプロピオニルクロリド 0.74 g をピ
 リジン 50 ml に加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合液を減圧濃縮後、クロ
 ロホルム 50 ml で 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 10 ml で 2 回洗浄し、
 15 硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50 : 1) で溶出・精製して目的
 物 2.53 g を油状物として得る。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.09(t, J=7.6Hz, 3H), 2.43(q, J=7.6Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.78(s,

3H), 4.33(s, 2H), 5.13(s, 2H), 6.44(dd, J=8.4Hz, J=2.5Hz, 1H), 6.55(d, J=2.5Hz, 1H),

20 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29(dd, J=7.6Hz, J=4.9Hz, 1H), 7.62(dd, J=5.4Hz, J=2.0Hz, 1H),

7.68(d, J=2.0Hz, 1H), 7.96(dd, J=7.6Hz, J=1.8Hz, 1H), 8.46(d, J=5.4Hz, 1H), 8.65(dd, J=4.9Hz, J=1.8Hz, 1H), 10.84 (s, 1H)

実施例 108 ~ 109

- 5 対応する原料化合物を用い、実施例 107 と同様に反応・処理して以下の化合物を油状物として得る。

(実施例 108)

N- (2-ブチルオキシメチル-4-ピリジル) -2- [(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] ニコチンアミド

(実施例 109)

- 10 2- [(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N- (2-バレルオキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド

実施例 110

2- [(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N- (4-メトキシ-3-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

- 15 2- [(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -ニコチン酸 6.3 g をジオキサン 200 ml に加え、攪拌しながらオキサリルクロライド 6.3 ml およびジメチルホルムアミド 0.1 ml を滴下し、室温で 30 分攪拌する。溶媒を留去後、氷冷下攪拌しながらジメチルホルムアミド 200 ml および J. Chem. Soc. 1954, 4516 に記載の方法に準じて合成した 4-メトキシ-3-アミノピリジン 4.0 g、トリ
- 20 エチルアミン 4.6 g を加えて、攪拌しながら 80℃ で 4 時間加熱攪拌する。減圧濃縮後、クロロホルム 150 ml で 2 回抽出し、飽和食塩水 30 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (80:1) で溶出・精製して目的物 3.4 g を結晶としてを得る。

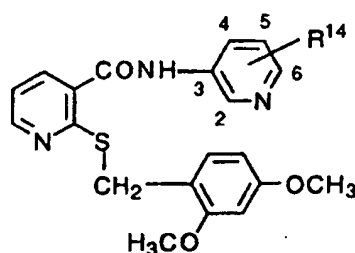
- 25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.73(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.30(s, 2H), 6.44(dd, J=

8.0Hz, J=2.7Hz, 1H), 6.55(d, J=2.7Hz, 1H), 7.14(d, J=6.1Hz, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H),
8.31(d, J=6.1Hz, 1H), 8.61(dd, J=5.1Hz, J=2.2Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 9.88(s, 1H)

実施例 111 ~ 113

- 5 実施例 110 における 4-メトキシ-3-アミノピリジンの代わりに対応する
原料化合物を用い、実施例 110 と同様に反応・処理し、下記表 17 で表される
化合物を結晶として得る。

表 17



実施例	R 14
111	6-OMe
112	6-NMe ₂
113	4-NMe ₂

実施例 114

- 10 N-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]
ニコチンアミドの製造:

- N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]
ニコチンアミド 6.0 g、臭化銅 (I) 1.9 g、28%アンモニア水 120
ml およびメタノール 50 ml からなる混合物を封管で 110℃ で 12 時間加熱
15 する。溶媒を減圧で濃縮後、クロロホルム 200 ml で 2 回抽出する。抽出液を
飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール
(20:1) で溶出・精製して目的物 2.7 g を油状物として得る。

実施例 115

- 20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-メチルアミノ-4-ピリ

ジル) ニコチンアミドの製造:

実施例 114 におけるアンモニア水の代わりにメチルアミンを用い、実施例 114 と同様に反応・処理し、目的物を油状物として得る。

実施例 116

5 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[2-(2-ヒドロキシ)エチル
アミノ-4-ピリジル]ニコチンアミドの製造:

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ブロモ-4-ピリジ
ル)ニコチンアミド 5.0 g、臭化銅(I) 1.6 g、2-アミノエタノール
6.6 g およびジメチルホルムアミド 200 ml からなる混合物を攪拌しながら
10 100℃で5時間加熱する。溶媒を減圧で濃縮後、クロロホルム 300 ml で2
回抽出する。抽出液を飽和食塩水 100 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで
乾燥したのち濃縮しする。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、
クロロホルム-メタノール(15:1)で溶出・精製し、メタノールから再結晶
して目的物 0.42 g を結晶として得る。

15 実施例 117

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[2-[N-(2-ヒドロキシ
エチル)メチルアミノ]-4-ピリジル]ニコチンアミドの製造:

実施例 116 における 2-アミノエタノールの代わりに 2-メチルアミノエタ
ノールを用い、実施例 116 と同様に反応・処理し、目的物を油状物として得
20 る。

実施例 118

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-6-メチルアミノ-N-(4-ピリ
ジル)ニコチンアミドの製造:

6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(4-ピリジ
25 ル)ニコチンアミド 1.5 g、30%メチルアミンエタノール溶液 20 ml、エ

- タノール 20 ml の混合物を封管で 160℃ で 24 時間加熱する。反応液を室温に冷却後、クロロホルム 100 ml で 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (15:1) で溶出・精製し、メタノールより再結晶して目的物 1.4 g を得る。

融点 188-190℃

実施例 119

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-ジメチルアミノ-N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

- 10 6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(4-ピリジル) ニコチンアミド 4.0 g、ジメチルアミン 50% 水溶液 80 ml およびエタノール 80 ml からなる混合物を攪拌しながら 10 時間加熱還流する。反応終了後、析出結晶を濾取し、目的物 3.85 g を結晶として得る。

実施例 120

- 15 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-[N-(2-ヒドロキシエチル) メチルアミノ] -N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

- 6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(4-ピリジル) ニコチンアミド 5.0 g、N-メチルエタノールアミン 1.8 g、炭酸カリウム 3.3 g およびアセトニトリル 150 ml からなる混合物を攪拌しながら 20 0 時間加熱還流する。溶媒を減圧で濃縮後、水 70 ml を加え、クロロホルム 200 ml ずつで 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1) で溶出・精製して目的物 4.3 g を結晶として得る。

実施例 1 2 1

6- [N- (2-アセトキシエチル) メチルアミノ] - 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -N- (4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

実施例 1 1 2 の化合物 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -6- [N- (2-ヒドロキシエチル) メチルアミノ] -N- (4-ピリジル) ニコチンアミド 1. 0 g、無水酢酸 3. 0 ml、およびピリジン 3. 0 ml からなる混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。溶媒を減圧で濃縮後、クロロホルム 1 0 0 ml で 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 5 0 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5 0 : 1) で溶出・精製して目的物 0. 6 5 g を油状物として得る。

実施例 1 2 2

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-ジメチルアミノ-5-フルオロ-N- (4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

15 実施例 1 1 9 における 6-クロロ-2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -N- (4-ピリジル) ニコチンアミドの代わりに 6-クロロ-2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -5-フルオロ-N- (4-ピリジル) ニコチンアミドを用い、実施例 1 1 9 と同様に反応・処理して目的物を結晶として得る。

実施例 1 2 3

20 6-アミノ-2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -5-フルオロ-N- (4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

6-クロロ-2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -5-フルオロ-N- (4-ピリジル) ニコチンアミド 4. 1 g、フタルイミドカリウム 7. 0 g およびジメチルホルムアミド 1 0 0 ml の混合物を 1 0 0 °C で 5 時間加熱攪拌する。
25 溶媒を減圧で濃縮後、1 0 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 1 0 0 ml を加え、クロ

ロホルム 200 ml ずつで 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 70 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1) で溶出・精製して目的物 0.7 g を得る。

5. 融点 176-178℃

実施例 124

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) -N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

実施例 120 における N-メチルエタノールアミンの代わりに 4-ピペリジノールを用い、実施例 120 と同様に反応・処理して目的物を結晶として得る。

実施例 125

6-アミノ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) ニコチンアミドの製造:

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) -6-フルオロニコチンアミド 7.0 g をジメチルホルムアミド 70 ml に溶解し、さらにフタルイミドカリウム 5.8 g を加えて、100℃で 17 時間加熱攪拌する。溶媒を減圧で濃縮後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、クロロホルム 200 ml ずつで 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 70 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1) で溶出・精製して目的物 1.2 g を結晶として得る。

実施例 126~130

対応する 2-メルカプトニコチンアミド誘導体とアミン類を用い、実施例 119 と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

(実施例 126)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) -6-メチルアミノニコチンアミド：油状物

(実施例 127)

- 5 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-ジメチルアミノ-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) ニコチンアミド：油状物

(実施例 128)

6-ジエチルアミノ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) ニコチンアミド：油状物

- 10 (実施例 129)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) -6-[N-(2-ヒドロキシエチル) メチルアミノ] ニコチンアミド：結晶

(実施例 130)

- 15 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-ジメチルアミノ-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) -5-フルオロニコチンアミド：結晶

実施例 131

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造：

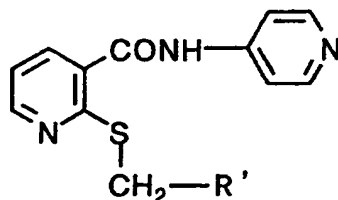
- 20 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] ニコチン酸 26 g、4-アミノピリジン 9.7 g および テトラヒドロフラン 700 ml からなる混液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 20 g を加え、室温で 3 時間 攪拌する。反応液を減圧で濃縮し、酢酸エチル 300 ml で 2 回抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグ
25 ネシウムで乾燥後、減圧で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ーに付し、クロロホルム-メタノール（30：1）で溶出・精製して目的物6、
4 gを油状物として得る。

実施例132～138

- 実施例131における2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸の
5 代わりに対応する原料化合物を用い、実施例131と同様に反応・処理し、表1
8で表される化合物を得る。なお、実施例132は結晶、他の化合物は油状物で
ある。

表18



実施例	R'
132	Ph-2,4,6-(OMe) ₃
133	Ph-2,4-(OMe) ₂ -3-Me
134	Ph-2,4-(OMe) ₂ -6-Me
135	Ph-2,4-(OEt) ₂
136	Ph-2-OEt-4-OMe
137	Ph-2-OCH ₂ OMe-4-OMe
138	Ph-2-OCH ₂ CH ₂ F-4-OMe

10 実施例139

2-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミドの製造：

- 実施例102のN-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[(2,4-
ージメトキシベンジル)チオ]ニコチンアミドの代わりに2-[[2-(2-アセト
15 キシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]-N-(4-ピリジル)ニコチンア
ミド0.8 gを用い、実施例102と同様に反応・処理して目的物を油状物とし
て得る。

実施例 140～141

対応する原料化合物を用い、実施例 88 と同様に反応・処理して以下の化合物を油状物として得る。

(実施例 140)

- 5 2-[[4-メトキシ-2-[2-(メトキシメトキシ)エトキシ]ベンジル]チオ]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド

(実施例 141)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-メトキシメトキシメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド

10 実施例 142～143

対応する原料化合物を用い、実施例 131 と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

(実施例 142)

- 15 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-6-メチル-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド：融点 150-151℃ (メタノールから再結晶)

(実施例 143)

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]]ニコチンアミド：融点 176-180℃ (アセトニトリルから再結晶)

20 実施例 144

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-6-ジメチルアミノ-N-[4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]]ニコチンアミドの製造：

- 25 実施例 119 における 6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに 6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-[4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)フェ

ニル]ニコチンアミドを用い、実施例119と同様に反応・処理して目的物を油状物として得る。

実施例145

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル) -3-ピリジル] ニコチンアミドの製造：

実施例131における4-アミノピリジンの代わりに特開昭57-48967号公報に記載の方法に準じて合成した3-アミノ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル) ピリジンを用い、実施例131と同様に反応・処理して目的物を油状物として得る。

10 実施例146

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -6-(4-メチル-1-ピペラジニル) -N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造：

実施例120におけるN-メチルエタノールアミンの代わりに4-メチル-1-ピペラジンをを用い、実施例120と同様に反応・処理して目的物を油状物として得る。

実施例147

2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ] -N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル) -4-ピリジル] ニコチンアミドの製造：

60%水素化ナトリウム1.5gをジエチルエーテルで洗浄しテトラヒドロフラン100mlを加え、0℃で攪拌下しながら2,4-ジメトキシベンジルチオール4.0gを滴下する。30分後、2-クロロ-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル) -4-ピリジル] ニコチンアミド6.6gとテトラヒドロフラン100mlの混合物を加える。2時間攪拌しながら加熱還流した後、氷水70mlに加え希塩酸で中和し酢酸エチル300mlで2回抽出する。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール（１０：１）で溶出・精製して目的物 4. 2 g を油状物としてを得る。

実施例 1 4 8

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ]-5-フルオロ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造：

実施例 1 4 7 における 2-クロロ-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジル] ニコチンアミドの代わりに 2-クロロ-5-フルオロ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-N-(4-ピリジル) ニコチンアミドを用い、実施例 1 4 7 と同様に反応・処理して目的物を油状物として得る。

10 実施例 1 4 9

2-[(1-(4-メトキシフェニル) エチル) チオ]-N-(4-ピリジル) ニコチンアミドの製造：

実施例 1 3 1 における 2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] ニコチン酸の代わりに 2-[(1-(4-メトキシフェニル) エチル) チオ] ニコチン酸を用い、実施例 1 3 1 と同様に反応・処理して目的物を油状物として得る。

実施例 1 5 0

N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル)-2-[(1-(4-メトキシフェニル) エチル) チオ] ニコチンアミドの製造：

実施例 9 5 における 4-[2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシドの代わりに、4-[[2-[(1-(4-メトキシフェニル) エチル) チオ] ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシドを用い実施例 9 5 と同様に反応・処理して目的物を油状物として得る。

参考例 1

25 2, 6-ジメチル-4-[2-[(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] ニコチノイ

ルアミノ]ピリジン-N-オキシドの製造：

- 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸4.9gをジオキサン200mlに加え、攪拌しながらオキサリルクロライド7.6mlおよびジメチルホルムアミド0.1mlを滴下し、室温で30分攪拌する。溶媒を留去した後、ジメチルホルムアミド200mlおよびChem.Pharm. Bull. 13,963 (1965)に記載の方法に準じて合成した4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド1.5gを加えて、氷冷攪拌下トリエチルアミン2.6mlを滴下した後、室温で8時間攪拌する。減圧濃縮後、クロロホルム100mlで2回抽出し、飽和食塩水20mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1)で溶出・精製して目的物3.2gを得る。

対応する原料化合物を用い、上記と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

- (1) 4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシド：

なお、原料化合物4-アミノ-2-メチルピリジン-N-オキシドはJ. O. C. 26 2740(1961)に記載の方法に準じて合成される。

- (2) 4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-3-メチルピリジン-N-オキシド：

- 20 なお、原料化合物4-アミノ-3-メチルピリジン-N-オキシドは薬学雑誌, 75, 292 (1955)に記載の方法に準じて合成される。

- (3) 4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2,5-ジメチルピリジン-N-オキシド

- (4) 4-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2,3-ジメチルピリジン-N-オキシド

(5) 4-[2-[(2-エトキシ-4-メトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド

(6) 4-[2-[6-フルオロ-(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド

5 (7) 4-[2-[(4-メトキシフェニル)エチル]チオ]ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシド

(8) 4-[2-[6-クロロ-(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチノイルアミノ]-2-メチルピリジン-N-オキシド

なお、原料化合物 4-アミノ-2-メチルピリジン-N-オキシドは J. O. C.,

10 26, 2740 (1961) に記載の方法に準じて合成される。

参考例 2

4-アミノ-2,5-ジメチルピリジン 1-オキシド・1 塩酸塩の製造:

2,5-ジメチルピリジンをうい、薬学雑誌, 75, 292 (1955) に記載の方法に従って反応・処理して目的物を得る。

15 対応する原料化合物を用い、同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

(1) 4-アミノ-2-メトキシメトキシメチルピリジン

(2) 3-アミノ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピリジン

参考例 3

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-6-フルオロニコチン酸の製造:

20 60%水素化ナトリウム 3.7 g をジエチルエーテルで洗浄し、テトラヒドロフラン 50 ml を加えた混合物に、0℃で攪拌下に 2,4-ジメトキシベンジルチオール 6.0 g を滴下する。30分後、2,6-ジフルオロニコチン酸 5.8 g とテトラヒドロフラン 50 ml の混合物を加える。1時間攪拌しながら加熱還流した後、氷水 70 ml に加え酢酸エチル 200 ml で2回抽出する。水洗後、抽出
25 液を硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、残渣をアセトニトリルより結晶化す

ることにより目的物 6.0 g を得る。

対応する原料化合物を用い、上記と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸

5 参考例 4

4-アミノ-2-ジメチルアミノ-3-メチルピリジンの製造：

原料化合物として J. Am. Chem. Soc., 68, 2574 (1946) に記載の方法に準じて合成した 2-ブロモ-3-メチルピリジンを用い、Rec. Trav. Chim., 70, 591 (1951) に記載の方法に従って反応・処理して目的物を得る。

10 対応する原料化合物を用い、同様に反応・処理して次の化合物を得る。

(1) 4-アミノ-2-ジメチルアミノ-6-メチルピリジン

(2) 4-アミノ-2-ジメチルアミノ-5-メチルピリジン

(3) 4-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)ピリジン

(4) 4-アミノ-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピリジン

15 参考例 5

2-[[2-(2-アセトキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]ニコチン酸の製造：

2-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]ニコチン酸 4.5 g をピリジン 40 ml に加え、攪拌しながら無水酢酸を滴下し、1 時間
20 攪拌しながら加熱還流する。冷却後、反応混合液を減圧で濃縮し、クロロホルム 100 ml で 2 回抽出し、飽和食塩水 20 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、目的物を 5.0 g 得る。

参考例 6

N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]ニコチンアミドの製造:

- 5 N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-2-クロロニコチンアミドを用い、実施例 147 と同様に反応・処理して目的物を得る。

対応する原料化合物を用い、同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

- (1) 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-5-フルオロニコチンアミド
- (2) 6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]-N-(4-ピリジ
10 ル)ニコチンアミド・1/4水和物:融点 153-155℃
- (3) 6-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]-5-フルオロ-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド
- (4) 2-[(2,4-ジメトキシベンジル) チオ]-6-(4-メチル-1-ピペラ
ジニル)-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド

15 参考例 7

N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-2-クロロニコチンアミドの製造:

原料化合物としてRec. Trav. Chim., 70, 591 (1951)に記載の方法準じて合成される
4-アミノ-2-ブロモピリジンを用い、実施例 88 と同様に反応・処理して目
20 的物を得る。

- 20 対応する原料化合物を用い、同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

- (1) 2,6-ジクロロ-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-5-フルオ
ロニコチンアミド:

なお、原料化合物 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸は特開昭 61-7
2753 公報に記載の方法に準じて合成される。

- 25 (2) N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-2,6-ジフルオロニコチンア

ミド

(3) 2-クロロ-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジル]
ニコチンアミド

5 (4) 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-6-フルオロ-N-[4-(4-
メチル-1-ピペラジニル)フェニル]ニコチンアミド

(5) 2,6-ジクロロ-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド

参考例 8

2,6-ジクロロ-5-フルオロ-N-(4-ピリジル)ニコチンアミドの製
造:

- 10 特開昭61-72753号公報に記載の方法に準じて合成した2,6-ジクロロ
-5-フルオロニコチン酸3.5g、4-アミノピリジン1.9gおよび塩化メ
チレン200mlから成る混合液に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)
プロピル]カルボジイミド塩酸塩3.9gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液
15 をクロロホルム300mlで2回抽出し、抽出液を飽和食塩水100mlで2回
洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出・精製
し、アセトニトリルより再結晶して目的物2.7gを得る。

融点168-170℃

参考例 9

- 20 2,4-ジフルオロニコチン酸の製造:

2,4-ジフルオロピリジン20gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、
窒素置換条件下、-78℃で攪拌しながら1.56M n-ブチルリチウムヘキサ
ン溶液130mlを滴下し、同温で30分攪拌する。次に徐々にドライアイス
25 0mlに反応混合物を加えジエチルエーテル70mlで洗浄後、6N塩酸でpH3

とし、ジエチルエーテル 550 ml ずつで 2 回抽出、飽和食塩水 150 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して目的物 26.2 g を得る。

参考例 10

2-メトキシメトキシメチル-4-ニトロピリジンの製造：

- 5 60%水素化ナトリウム 3.0 g をジエチルエーテルで洗浄しテトラヒドロフラン 100 ml を加え 0℃ 攪拌下 J. Antibiotics 44, 1172(1991) に記載の方法に準じて合成した 2-ヒドロキシメチル-4-ニトロピリジン 9.5 g を滴下する。30 分後、クロロメチルメチルエーテル 6.0 g とテトラヒドロフラン 100 ml の混合物を加える。2 時間攪拌しながら加熱還流した後、氷水 100 ml に加え
- 10 希塩酸で中和し酢酸エチル 300 ml で 2 回抽出する。水洗後、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し目的物 9.0 g を油状物として得る。

参考例 11

- 15 N-(2-クロロメチル-4-ピリジル)-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチンアミドの製造：

- 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド 10 g を塩化メチレン 200 ml に加え、攪拌しながら塩化チオニル 10.5 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌する。氷冷下、反応混合液に水を 20 ml 滴下した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を溶液が中性になるまで加える。反応溶液をクロロホルム 100 ml で 2 回抽出し、飽和食塩水
- 20 50 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (40 : 1) で溶出・精製して目的物 5.4 g を得る。

参考例 12

- 25 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]-N-(2-フタルイミドメチル-4-

ーピリジル) ニコチンアミドの製造:

- N- (2-クロロメチル-4-ピリジル) -2- [(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチンアミド 3.0 g およびフタルイミドカリウム 1.55 g をジメチルホルムアミド 200 ml に加え、90℃で1時間攪拌する。反応混合液を減圧濃縮後、クロロホルム 100 ml で2回抽出し、飽和食塩水 20 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1) で溶出・精製して目的物 2.65 g を得る。

参考例 13

- 10 2-クロロ-5-フルオロ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)ニコチン酸エチルの製造:

- Chem. Pharm. Bull. 35, 2280(1987) に記載の方法に準じて合成した 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸エチル 31 g、1-メチルピペラジン 19 g、アセトニトリル 150 ml から成る混合物を攪拌しながら30分間加熱還流する。減圧濃縮した後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を加え、クロロホルム 500 ml で2回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、目的物 39 g を得る。

参考例 14

- 20 2-クロロ-5-フルオロ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)ニコチン酸の製造:

2-クロロ-5-フルオロ-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)ニコチン酸エチル 2.9 g、エタノール 30 ml からなる混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 28 ml を加え、80℃で10分間攪拌する。希塩酸で中和した後、結晶を濾取し、目的物 1.2 g を得る。

参考例 1 5

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸の製造:

- 2-メルカプトニコチン酸 4.2 g、2,4-ジメトキシベンジルアルコール 5.0 g および テトラヒドロフラン 300 ml からなる混液に濃塩酸 40 ml を加え、
5 室温で 30 分攪拌する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 400 ml を加え中和した後、減圧で 400 ml まで濃縮する。析出物を含む混液を冷却後、析出物を濾取し、水で洗浄して目的物 6.9 g を得る。

上記における 2,4-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに対応する原料化合物を用い、上記と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

- 10 (1) 2-[(2,4,6-トリメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸;

なお、原料化合物 2,4,6-トリメトキシベンジルアルコールは J. Org. Chem., 57, 3013 (1992) に記載の方法に準じて合成される。

(2) 2-[(2,4-ジメトキシ-3-メチルベンジル)チオ]ニコチン酸

(3) 2-[(2,4-ジメトキシ-6-メチルベンジル)チオ]ニコチン酸

- 15 (4) 2-[[1-(4-メトキシフェニル)エチル]チオ]ニコチン酸;

なお、原料化合物 1-(4-メトキシフェニル)エチルアルコールは特開昭 58-77841 号公報に記載の方法に準じて合成される。

(5) 2-[(2-エトキシ-4-メトキシベンジル)チオ]ニコチン酸

(6) 2-[(4-メトキシ-2-メトキシメトキシベンジル)チオ]ニコチン酸

- 20 (7) 2-[[2-(2-フルオロエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]ニコチン酸

(8) 2-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]ニコチン酸

参考例 1 6

- 25 2,4-ジメトキシ-6-メチルベンジルアルコールの製造:

(1) 2, 4-ジヒドロキシ-6-メチル安息香酸エチル 25.0 g およびヨウ化メチル 31.7 ml をジメチルホルムアミド 400 ml に加え、更に炭酸カリウム 38.6 g を加えた後、70℃で2時間攪拌する。反応液を減圧で濃縮後、ジエチルエーテルで抽出する。抽出液を飽和食塩水 20 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して粗製の 2, 4-ジメトキシ-6-メチル安息香酸エチル 28.0 g を得る。

(2) 上記化合物 28.0 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 6.98 g を加え、室温で2時間攪拌する。氷冷下、メタノール 40 ml および水 5 ml を加え、反応液を減圧で濃縮後、酢酸エチル 200 ml で2回抽出する。抽出液を飽和食塩水 20 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物 23.0 g を得る。

参考例 17

2-[(2, 4-ジエトキシベンジル)チオ]ニコチン酸の製造:

2, 4-ジエトキシベンジルアルコール 20 g をトルエン 400 ml に加え、濃塩酸 60 ml を加えた後、室温で30分間攪拌する。反応液をトルエン 100 ml で2回抽出し、飽和食塩水 30 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮する。残渣に塩化メチレン 500 ml および2-メルカプトニコチン酸 13.8 g を加え、氷冷下にトリエチルアミン 13.5 g を加え、室温で6時間攪拌する。反応液をクロロホルム 100 ml で2回抽出した後、飽和食塩水 30 ml で2回洗浄する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物 28 g を得る。

参考例 18

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジルアルコールの製造:

2-(2-アセトキシエトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド 32 g をメタノール 500 ml に溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム 4.5 g を徐々に

加え、室温で30分間攪拌する。反応液にアセトン20mlを徐々に加えた後、減圧で濃縮し、クロロホルム200mlで2回抽出する。抽出液を飽和食塩水40mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物25gを得る。

- 5 対応する原料化合物を用い、上記と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

- (1) 2-エトキシ-4-メトキシベンジルアルコール
- (2) 4-メトキシ-2-メトキシメトキシベンジルアルコール
- (3) 2,4-ジエトキシベンジルアルコール

10 参考例19

2-(2-アセトキシエトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドの製造:

- 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド20gおよび酢酸2-クロロエチルエステル16.7mlをジメチルホルムアミド200mlに加え、炭酸カリウム27.2gを加えた後、150℃で3日間攪拌した。反応液を減圧で濃縮後、ジエチルエーテル200mlで2回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液40mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物32gを得る。
- 15

参考例20

2-エトキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの製造:

- 20 参考例19の酢酸2-クロロエチルエステルの代わりに臭化エチルを用い、参考例19と同様に反応・処理して目的物を得る。

参考例21

2,4-ジエトキシベンズアルデヒドの製造:

- 参考例19における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドおよび酢酸2-クロロエチルエステルの代わりに、それぞれ4-エトキシ-2-ヒドロキ
- 25

シベンズアルデヒドおよび臭化エチルを用い、参考例 19 と同様に反応・処理して目的物を得る。

参考例 2 2

4-メトキシ-2-メトキシメトキシベンズアルデヒドの製造：

- 5 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 25 g、クロロジメチルエーテル 25 ml およびジイソプロピルエチルアミン 90 ml をテトラヒドロフラン 500 ml に加えた後、室温で 24 時間攪拌する。反応液を減圧で濃縮後、ジエチルエーテル 200 ml で 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 40 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物 33 g を得る。

10 参考例 2 3

2-(2-フルオロエトキシ)-4-メトキシベンジルアルコールの製造：

- (1) 参考例 2 4 における 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドおよび酢酸 2-クロロエチルエステルの代わりに、それぞれ 2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル 10 g と塩化 2-フルオロエチル 4.7 ml を用い、参考
15 例 2 4 と同様に反応・処理して 2-(2-フルオロエトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル 12 g を得る。

- (2) 上記 2-フルオロエトキシ化合物 12 g およびジエチルエーテル 150 ml からなる混液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 1.9 g を加えた後、同温で 30 分間攪拌する。氷冷下にメタノール 10 ml および水 5 ml を加
20 え、反応液を減圧で濃縮後、クロロホルム 100 ml で 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水 20 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物 16 g を粗製物として得る。

参考例 2 4

- 2-[[4-メトキシ-2-[2-(メトキシメトキシ)エトキシ]ベンジル]チオ]
25 ニコチン酸の製造：

- 2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンジル]チオ]ニコチン酸7.0g、クロロジメチルエーテル4.8mlおよびジイソプロピルエチルアミン18mlを塩化メチレン200mlに加えた後、室温で16時間攪拌する。反応液を減圧で濃縮後、酢酸エチル200mlで2回抽出する。抽出液を飽和食塩水30mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮する。残渣にメタノール400mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、1時間攪拌しながら加熱還流する。冷却後、1N塩酸で中和した後、減圧で濃縮する。残渣をクロロホルム200mlで2回抽出し、抽出液を飽和食塩水40mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して目的物7.4gを得る。

参考例 2.5

2,4-ジメトキシフェニルメタンチオールの製造:

- 2,4-ジメトキシベンジルアルコール19g、ローソン試薬25gおよびトルエン300mlからなる混合物を加熱還流する。反応液を減圧で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-ヘキサン(1:1)で溶出・精製して目的物6.2gを油状物として得る。

参考例 2.6

3-オキソ-2-(4-ピリジル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン(試験例1における化合物B)の製造:

- 2-[(ベンズヒドリル)スルフィニル]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミド15gをメタノール400mlに加え、氷冷下に攪拌しながら濃塩酸25mlを滴下し、室温で4時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200mlを加え、クロロホルム400mlで2回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮し、残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶して目的物4gを得る。

融点 238-240℃

参考例 27-32

参考例 2.6 における 2-[(ベンズヒドリル)スルフィニル]-N-(4-ピリジル)ニコチンアミドの代わりに対応するニコチンアミド類を用い、参考例 2

- 5 6 と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

(参考例 27)

2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-3-オキソイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン (試験例 1 における化合物 C) : 融点 164-167℃ (アセトニトリルから再結晶)

- 10 (参考例 28)

2-(2-メチル-4-ピリジル)-3-オキソイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン・1/5 水和物 (試験例 1 における化合物 D) : 融点 160-161℃ (アセトニトリルから再結晶)

(参考例 29)

- 15 2-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)-3-オキソイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン・1/4 エタノール (試験例 1 における化合物 E) : 融点 182-184℃ (エタノールから再結晶)

(参考例 30)

- 20 2-(2,5-ジメチル-4-ピリジル)-3-オキソイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン : 融点 142-144℃ (アセトンから再結晶)

(参考例 31)

2-(2-メチルアミノ-4-ピリジル)-3-オキソイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン・1/20 水和物 : 融点 180-185℃ (メタノールから再結晶)

- 25 (参考例 32)

2- (2-アミノ-4-ピリジル) -3-オキソイソチアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン: 融点 224-226℃ (メタノールから再結晶)

参考例 33~34

実施例 1 における 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) チオ] -N- (2, 6-ジメチル-4-ピリジル) ニコチンアミドの代わりに対応するニコチンアミド類を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して以下の化合物を得る。

(参考例 33)

N- (2-クロロメチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド: 結晶

10 (参考例 34)

2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2-フタルイミドメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド: 油状物

製剤例 1

錠剤の調製:

15	・ 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N- (2, 6-ジメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド	20 g
	・ トウモロコシデンプン	28 g
	・ 乳糖	65 g
	・ 結晶セルロース	30 g
20	・ ヒドロキシプロピルセルロース	5 g
	・ 軽質無水ケイ酸	1 g
	・ ステアリン酸マグネシウム	1 g

常法に従って、上記各成分を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠 150 mg の錠芯 1000 錠を調製する。次いで、メタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマー、ポリエチレングリコール 6000、ツイーン 80 およびタルクを用

25

い、常法に従って剤皮を施し、腸溶性フィルムコーティング錠とする。

製剤例 2

散剤の調製：

- | | |
|--|-------|
| ・ 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-ジメチルアミノ | |
| 5 -4-ピリジル)ニコチンアミド | 100 g |
| ・ トウモロコシデンプン | 200 g |
| ・ 乳糖 | 660 g |
| ・ ヒドロキシプロピルセルロース | 30 g |
| ・ 軽質無水ケイ酸 | 10 g |
| 10 常法に従って、上記各成分を混和し、造粒して10%散剤を調製する。 | |

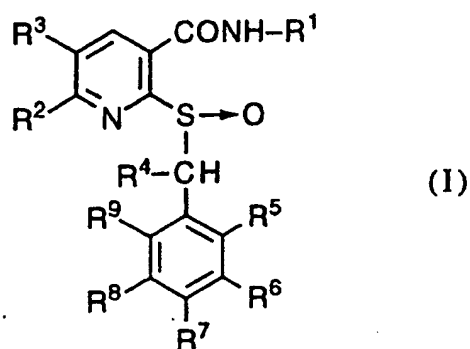
産業上の利用可能性

- 式(I)で表される本発明の化合物は、プロトンポンプ阻害作用に基づく優れた胃酸分泌抑制作用を有し、かつ毒性も低いので、消化性潰瘍治療薬として、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、吻合部潰瘍、胃炎などの予防並びに治療に使用することができる。また、式(II)で表される本発明の中間体は、式(I)の化合物の合成中間体として有用である。
- 15

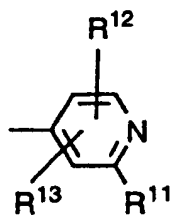
請求の範囲

1. 下記式 (I) で表される 2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

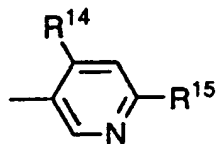
5



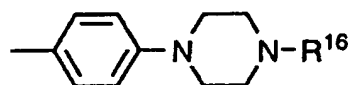
10 式中、R¹は下記式 [A]、[B] または [C] で表される基を意味し、



[A]



[B]



[C]

15

ここにおいて、R¹¹は水素原子、C₁~C₃アルキル基、ヒドロキシ (C₁~C₃) アルキル基、C₂~C₅アルカノイルオキシ (C₁~C₃) アルキル基、メトキシ (C₁~C₃) アルコキシメチル基、アミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノメチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

20

R¹²は水素原子またはC₁~C₃アルキル基を意味し、

R¹³は水素原子またはC₁~C₃アルキル基を意味し、

R¹⁴およびR¹⁵は、一方が水素原子を意味し、他方がC₁~C₃アルコキシ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

R¹⁶はC₁~C₃アルキル基を意味し、

R²は水素原子、C₁～C₃アルキル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

R³は水素原子またはハロゲン原子を意味し、

R⁴は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

5 (i) R⁴が水素原子のとき、

R⁵はC₁～C₃アルコキシ基、ハロゲノ(C₁～C₃)アルコキシ基、ヒドロキシ(C₂～C₃)アルコキシ基、C₁～C₃アルコキシ(C₁～C₃)アルコキシ基またはC₁～C₂アルコキシ(C₁～C₂)アルコキシ(C₂～C₃)アルコキシ基を意味し、

10 R⁶は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

R⁷はC₁～C₃アルコキシ基を意味し、

R⁸は水素原子を意味し、

R⁹は水素原子、C₁～C₃アルキル基またはC₁～C₃アルコキシ基を意味し、

(ii) R⁴がC₁～C₃アルキル基のとき、

15 R⁵、R⁶、R⁸およびR⁹は水素原子を意味し、

R⁷はC₁～C₃アルコキシ基を意味する。]

2. R¹が式[A]または[B]である請求の範囲1記載の化合物。

3. R⁴が水素原子である請求の範囲1記載の化合物。

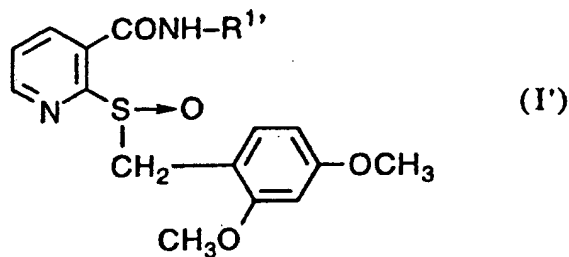
4. 式[A]において、R¹¹がC₁～C₃アルキル基、ヒドロキシメチル基、C₂～C₅アルカノイルオキシメチル基またはジ(C₁～C₃)アルキルアミノ基であり、R¹²が水素原子またはC₁～C₃アルキル基であり、R¹³が水素原子であり、

式[B]においてR¹⁴がC₁～C₃アルコキシ基であり、R¹⁵が水素原子である

か、或いはR¹⁴が水素原子であり、R¹⁵がジ(C₁~C₃)アルキルアミノ基である請求の範囲2または3記載の化合物。

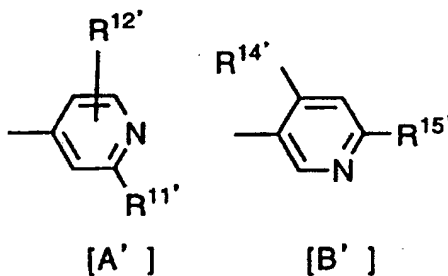
5. R⁵およびR⁷が同一または異なってメトキシ基またはエトキシ基であり、R⁶、R⁸およびR⁹が共に水素原子である請求の範囲4記載の化合物。

5 6. 下記式(I')で表される2-スルフィニルニコチンアミド誘導体。



10

式中、R^{1'}は下記式[A']または[B']で表される基を意味し、



15

ここにおいて、R^{11'}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C₂~C₅アルカノイルオキシメチル基またはジメチルアミノ基を意味し、

20 R^{12'}は水素原子またはメチル基を意味し、

R^{14'}はメトキシ基を、R^{15'}は水素原子を意味するか、或いはR^{14'}は水素原子を、R^{15'}はジメチルアミノ基を意味する。]

7. 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-メチル-4-ピリジル)ニコチンアミド、

25 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2,5-ジメ

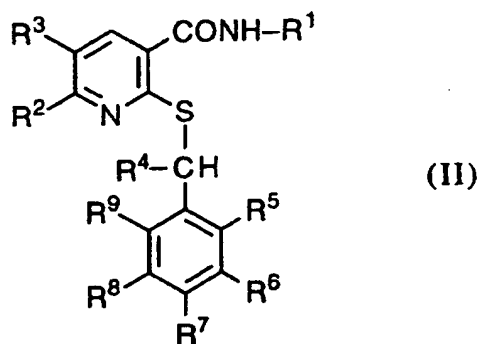
- チル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(3-メチル-
2-ジメチルアミノ-4-ピリジル) ニコチンアミド、
N-(2-アセトキシメチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメトキシ
5 ベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、
N-(2-アセトキシメチル-3-メチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-
ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、
N-(6-アセトキシメチル-2-メチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-
ジメトキシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、
10 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-プロピオ
ニルオキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
N-(2-ブチリルオキシメチル-4-ピリジル) -2- [(2, 4-ジメト
キシベンジル) スルフィニル] ニコチンアミド、
2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-バレリル
15 オキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-メチル-
6-プロピオニルオキシメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-ヒドロキ
シメチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
20 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(2-ヒドロキ
シメチル-3-メチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(6-ヒドロキ
シメチル-2-メチル-4-ピリジル) ニコチンアミド、
2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルフィニル] -N-(4-メトキシ
25 -3-ピリジル) ニコチンアミド、および

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(6-ジメチルアミノ-3-ピリジル)ニコチンアミドから選ばれる2-スルフィニルニコチンアミド誘導体。

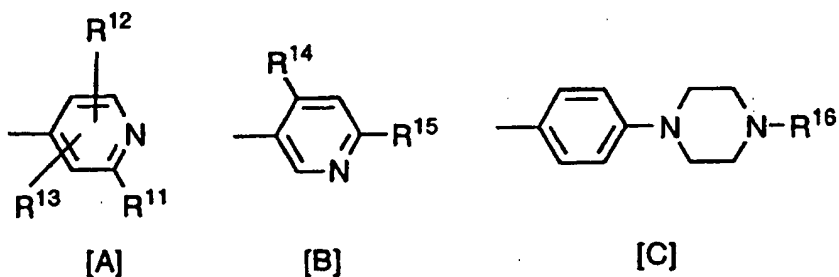
8. 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)ニコチンアミド。

9. 2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルフィニル]-N-(2-ジメチルアミノ-4-ピリジル)ニコチンアミド。

10. 式(II)



15 [式中、R¹は下記式〔A〕、〔B〕または〔C〕で表される基を意味し、



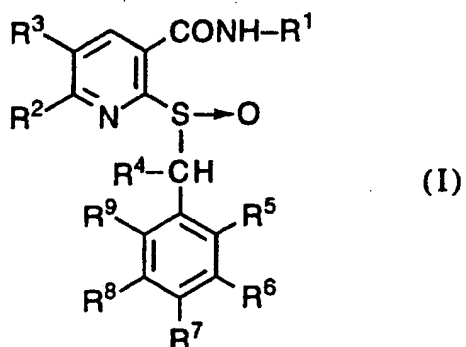
ここにおいて、R¹¹は水素原子、C₁~C₃アルキル基、ヒドロキシ(C₁~C₃)アルキル基、C₂~C₅アルカノイルオキシ(C₁~C₃)アルキル基、メトキシ(C₁~C₃)アルコキシメチル基、アミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノメチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

25 R¹²は水素原子またはC₁~C₃アルキル基を意味し、

- R₁₃は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、
- R₁₄およびR₁₅は、一方が水素原子を意味し、他方がC₁～C₃アルコキシ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、
- R₁₆はC₁～C₃アルキル基を意味し、
- 5 R₂は水素原子、C₁～C₃アルキル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、
- R₃は水素原子またはハロゲン原子を意味し、
- R₄は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、
- (i) R₄が水素原子のとき、
- 10 R₅はC₁～C₃アルコキシ基、ハロゲノ(C₁～C₃)アルコキシ基、ヒドロキシ(C₂～C₃)アルコキシ基、C₁～C₃アルコキシ(C₁～C₃)アルコキシ基またはC₁～C₂アルコキシ(C₁～C₂)アルコキシ(C₂～C₃)アルコキシ基を意味し、
- R₆は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、
- 15 R₇はC₁～C₃アルコキシ基を意味し、
- R₈は水素原子を意味し、
- R₉は水素原子、C₁～C₃アルキル基またはC₁～C₃アルコキシ基を意味し、
- (ii) R₄がC₁～C₃アルキル基のとき、
- R₅、R₆、R₈およびR₉は水素原子を意味し、
- 20 R₇はC₁～C₃アルコキシ基を意味する。]

で表される化合物を酸化し、さらに必要により、その生成物を製薬学的に許容される酸付加塩に変換することを特徴とする、下記式(I)

5



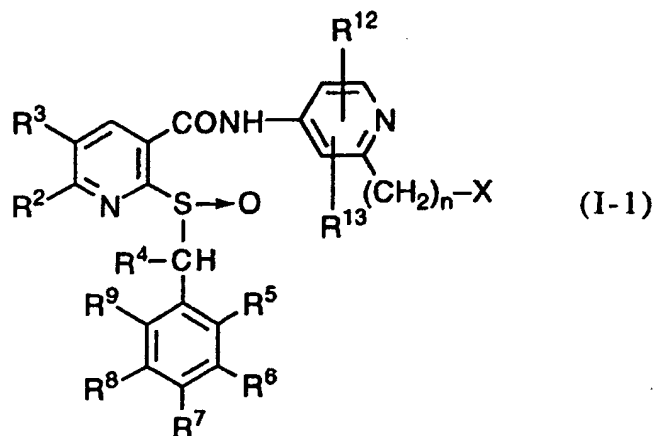
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₉は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

10

11. 式 (I-1)

15



[式中、Xはハロゲン原子を意味し、

nは0または1を意味し、

20

R₂は水素原子、C₁~C₃アルキル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

R₃は水素原子またはハロゲン原子を意味し、

R₄は水素原子またはC₁~C₃アルキル基を意味し、

(i) R₄が水素原子のとき、

25

R₅はC₁~C₃アルコキシ基、ハロゲノ(C₁~C₃)アルコキシ基、ヒドロキシ

(C₂~C₃) アルコキシ基、C₁~C₃ アルコキシ (C₁~C₃) アルコキシ基またはC₁~C₂ アルコキシ (C₁~C₂) アルコキシ (C₂~C₃) アルコキシ基を意味し、

R₆は水素原子またはC₁~C₃ アルキル基を意味し、

5 R₇はC₁~C₃ アルコキシ基を意味し、

R₈は水素原子を意味し、

R₉は水素原子、C₁~C₃ アルキル基またはC₁~C₃ アルコキシ基を意味し、

(i i) R₄がC₁~C₃ アルキル基のとき、

R₅、R₆、R₈およびR₉は水素原子を意味し、

10 R₇はC₁~C₃ アルコキシ基を意味し、

R₁₂は水素原子またはC₁~C₃ アルキル基を意味し、

R₁₃は水素原子またはC₁~C₃ アルキル基を意味する。]

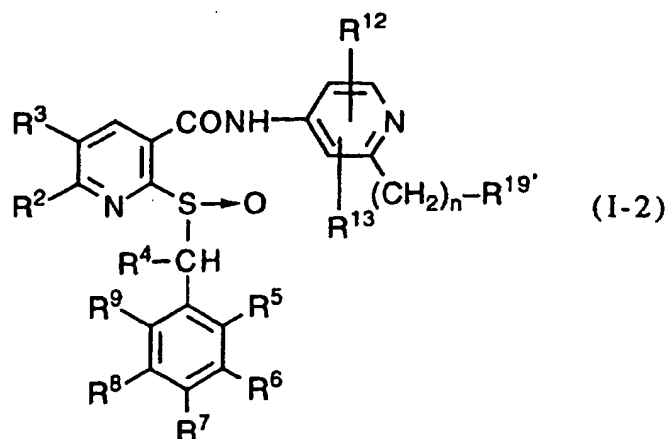
で表される化合物に、下記式 (X)



15 (式中、R¹⁹はフタルイミド基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味する。)

を反応させ、必要に応じて加水分解またはヒドラジンによる分解反応することを特徴とする、下記式 (I-2)

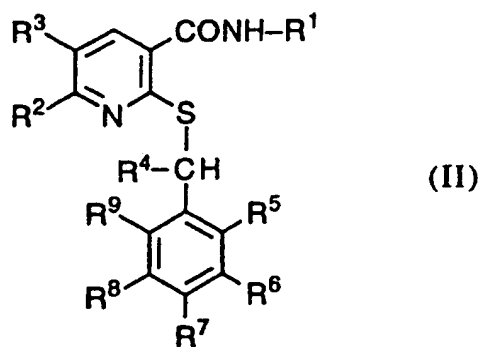
92



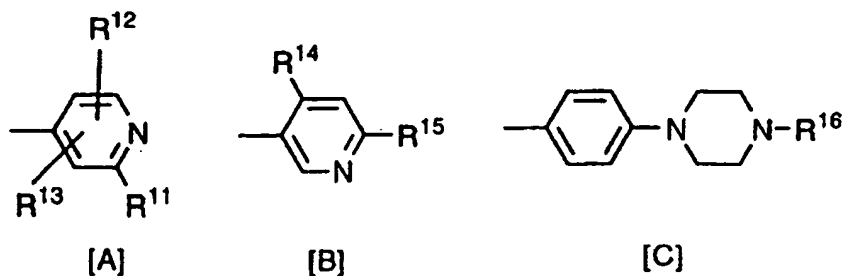
(式中、 $R^{19'}$ はアミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} および n は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物の製造方法。

12. 下記式 (I I) で表される 2-メルカプトニコチンアミド誘導体。



[式中、 R^1 は下記式 [A]、[B] または [C] で表される基を意味し、

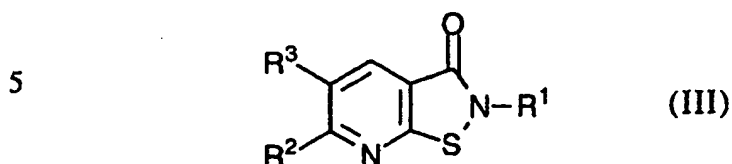


ここに於いて、 R^{11} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_3$)

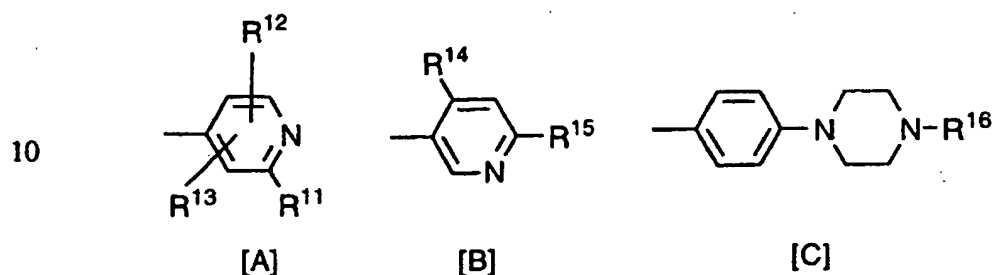
- アルキル基、 $C_2 \sim C_5$ アルカノイルオキシ ($C_1 \sim C_3$) アルキル基、メトキシ ($C_1 \sim C_3$) アルコキシメチル基、アミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノメチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、
R12は水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味し、
- 5 R13は水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味し、
R14およびR15は、一方が水素原子を意味し、他方が $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、
R16は $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味し、
R2は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、
- 10 R3は水素原子またはハロゲン原子を意味し、
R4は水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味し、
(i) R4が水素原子のとき、
R5は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、ハロゲノ ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基、ヒドロキシ ($C_2 \sim C_3$) アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基または $C_1 \sim C_2$ アルコキシ ($C_1 \sim C_2$) アルコキシ ($C_2 \sim C_3$) アルコキシ基を意味し、
- 15 R6は水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味し、
R7は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を意味し、
- 20 R8は水素原子を意味し、
R9は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基または $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を意味し、
(ii) R4が $C_1 \sim C_3$ アルキル基のとき、
R5、R6、R8およびR9は水素原子を意味し、

R⁷はC₁～C₃アルコキシ基を意味する。]

13. 下記式 (III) で表される3-オキソイソチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン誘導体。



[式中、R¹は下記式〔A〕、〔B〕または〔C〕で表される基を意味し、



ここにおいて、R¹¹は水素原子、C₁～C₃アルキル基、ヒドロキシ (C₁～C₃)

アルキル基、C₂～C₅アルカノイルオキシ (C₁～C₃) アルキル基、メトキシ

15 (C₁～C₃) アルコキシメチル基、アミノメチル基、モノもしくはジ置換アミノ

メチル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

R¹²は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

R¹³は水素原子またはC₁～C₃アルキル基を意味し、

R¹⁴およびR¹⁵は、一方が水素原子を意味し、他方がC₁～C₃アルコキシ基ま

20 たはモノもしくはジ置換アミノ基を意味し、

R¹⁶はC₁～C₃アルキル基を意味し、

R²は水素原子、C₁～C₃アルキル基、アミノ基またはモノもしくはジ置換アミ

ノ基を意味し、

R³は水素原子またはハロゲン原子を意味する。]

14. 請求の範囲1記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。
15. 請求の範囲6記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。
- 5 16. 請求の範囲1記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする消化性潰瘍治療薬。
17. 請求の範囲6記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体を有効成分とする消化性潰瘍治療薬。
18. 請求の範囲1記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩の有効量を消化性潰瘍の症状を有する患者に投与する消化性潰瘍の治療方法。
- 10 19. 請求の範囲6記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体の有効量を消化性潰瘍の症状を有する患者に投与する消化性潰瘍の治療方法。
20. 消化性潰瘍の治療への請求の範囲1記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩の使用。
- 15 21. 消化性潰瘍の治療への請求の範囲6記載の2-スルフィニルニコチンアミド誘導体の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D213/82, 495/04, A61K31/455

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D213/82, 495/04, A61K31/455

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-221994, A (BASF AG.), August 31, 1993 (31. 08. 93), Claim & US, 5330995, A	1 - 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 20, 1996 (20. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

May 28, 1996 (28. 05. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00512

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18 to 21 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D213/82, 495/04, A61K31/455

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D213/82, 495/04, A61K31/455

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-221994, A (ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャフト) 31. 8月. 1993 (31. 08. 93)、特許請求の範囲 & US, 5330995, A	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 05. 96

国際調査報告の発送日

28.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

印

4C 7602

池田 正人

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

人又は動物の身体の治療による処置方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。